Experimentelles zur Komplexbildungs-Therapie der chronischen Blei- und Quecksilber-vergiftung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von

Herbert Ludwig
aus Scanfs (Schweiz)

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin
1929

Genehmigt auf Antrag des Referenten: Herrn Prof. Spiro

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der „Biochemischen Zeitschrift", Band 210, Heft 4/6

I. Einleitung.

Die Behandlung der chronischen Bleivergiftung mit Kaliumjodid ist wohl immer noch die erfolgreichste und am weitesten verbreitete, seitdem *Melsens* sie 1849 in seinem „Mémoire sur l'emploi de l'iodure de potassium pour combattre les affections saturnines et mercurielles" empfohlen hat. Obgleich er das Jodkalium aber, wie schon aus dem Titel hervorgeht, auch bei der Quecksilbervergiftung angewandt wissen wollte, hat es sich für diese Vergiftung viel weniger durchzusetzen vermocht, und die meisten Autoren drücken sich in dieser Beziehung recht vorsichtig aus, während andere es gar nicht erwähnen und zum Teil sogar starke Bedenken äußern.

Schon *Melsens* hatte einen deutlichen Unterschied zwischen den blei- und den quecksilbervergifteten Tieren feststellen können, der darin bestand, daß die letzteren auf Jodkaliumverabreichung leichter mit Vergiftungssymptomen reagierten.

Aber auch die Jodkaliumtherapie der chronischen Bleivergiftung wird heutzutage nicht restlos empfohlen. So schreiben *Legge* und *Goadby*, sie hätten „bei mehr als einer Gelegenheit gesehen, daß der Verabreichung von großen Dosen von Jodkali eine deutliche Zunahme der Symptome folgte". Und *Telecky* warnt geradezu vor der Jodkaliumtherapie der chronischen Bleivergiftung. Doch scheinen die günstigen Erfahrungen immerhin zu überwiegen.

Nun konnte *Garcia* vor kurzem nachweisen, daß Jodkaliumverabreichung an Meerschweinchen, die kleine, an sich unwirksame Quecksilberdosen erhalten hatten, zu einer oft tödlichen Vergiftung führte, die alle Symptome einer Quecksilbervergiftung aufwies.

Bei an und für sich ungiftigen Mengen von Calomel, von rotem Quecksilberoxyd, von Quecksilberjodid und von Hydrargyrum salicylicum führte 0,1 g KJ, das er seinen Tieren durch eine Schlundsonde zuführte, immer zum Tode (von Kaliumbromid brauchte es 0,5 g, während 0,5 g NaCl nicht immer genügten). Die Vergiftung trat gewöhnlich 24 Stunden nach der oralen Jodkaliumverabreichung auf und führte nach 3 bis 4 Tagen zum Tode. An und für sich tödliche Mengen dieser in Wasser unlöslichen Quecksilberverbindungen wirken viel langsamer. Es kommt also nach Ansicht des Autors zur Bildung leicht löslicher komplexer Verbindungen, die das Eiweiß nicht fällen.

Es müssen also zwischen dem Blei und dem Quecksilber quantitative Unterschiede in ihrer Beziehung zum Jodkalium bestehen, die zu erfahren, der Zweck dieser Arbeit ist. In beiden Fällen handelt es sich um komplexe Bindungen. Wir haben versucht, an Hand von Modellversuchen erstens das komplexe Bindungsvermögen beider Metalle möglichst quantitativ zu fassen, und zweitens den Einfluß der Umweltfaktoren im Organismus zu studieren.

II. Komplexaffinität zu Jodkalium.

Blei- und Quecksilbersalze bilden leicht Komplexverbindungen.

Nach *Abegg* sind die „Mercurisalze (gegenüber den Mercurosalzen) durch auffallend große Tendenz zur Bildung von Komplex- und Doppelsalzen ausgezeichnet". Darauf beruht ihre viel höhere Löslichkeit in vielen Salzen als in Wasser. So ist z. B. das für uns hauptsächlich in Betracht kommende HgJ_2 in Wasser nur zu 0,06 g/Liter löslich, $Hg(NO_3)_2$ aber zu 48,0 g/Liter. Die Löslichkeiten verhalten sich also wie 1 : 800. Es gibt „alle möglichen Abstufungen von den mehr als Doppelsalze anzusprechenden Verbindungen, welche in Lösung fast vollständig in die Komponenten gespalten sind, bis zu den eigentlichen Komplexsalzen mit unendlich geringer Hg-Ionenkonzentration".

Uns interessiert vor allem die Bildung komplexer Salze mit KJ. Es bildet sich ein Produkt, dessen Formel K_2PbJ_4 bzw. K_2HgJ_4 sein soll, und das, wie wir schon hörten, löslich ist. Um festzustellen, bei welchem der beiden Metalle das Komplexsalz leichter entsteht, gaben wir zu gleichen Mengen Blei- und Quecksilbernitrats[1] je 0,2 ccm n/10 KJ (Tabelle I). Bei hoher Metallsalzkonzentration bildet sich das Jodid, wobei das HgJ_2 in Form von roten, das PbJ_2 in Form von gelben Kristallen ausfällt. Nimmt die Konzentration ab, so daß ein immer größerer KJ-Überschuß entsteht, so kommt es beim $Hg(NO_3)_2$ zur Komplexsalzbildung, und der anfänglich auftretende Niederschlag löst

[1] Um die sehr starke Hydrolyse des Quecksilbernitrats zu vermeiden, gaben wir auf 100 ccm 0,25 ccm HNO_3 konz., und um das Bleinitrat damit vergleichen zu können, gaben wir auch zu diesem dieselbe Säuremenge. Sooft später von Blei- und Quecksilbernitrat die Rede ist, sind immer diese Lösungen und ihre Verdünnungen gemeint.

sich wieder auf. Beim $Pb(NO_3)_2$ hingegen tritt PbJ_2-Bildung noch bei einer Konzentration von n/800 auf. (Beim Erwärmen löst sich der Niederschlag zwar schon bei n/100 $Pb(NO_3)_2$ auf, aber beim Erkalten fallen wieder die typischen goldgelben PbJ_2-Kristalle aus. Es handelt sich also nur um eine bedeutend höhere Löslichkeit des PbJ_2 in warmem als in kaltem Wasser, nicht aber um Komplexsalzbildung. Diese wird übrigens durch Erhöhung der Temperatur kleiner.) — Weitere Versuche ergaben, daß es zur vollständigen Bleikomplexsalzbildung eines ganz bedeutenden KJ-Überschusses bedarf. Erst wenn zu 0,5 ccm n/100 $Pb(NO_3)_2$ 4,0 ccm n/1 KJ zugegeben werden, ist die Lösung klar (aber noch leicht gelblich).

Tabelle I.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/60	n/80	n/100	n/200	n/400	n/800
KJ, 0,2 ccm . . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
In der Kälte . . .	Roter Niederschlag					Klar			
Nach Erwärmen . .	„	„				„			

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/60	n/80	n/100	n/200	n/400	n/800
KJ, 0,2 ccm . . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
In der Kälte . . .	Gelber Niederschlag								
Nach Erwärmen . .	Gelber Niederschlag					Klar (beim Erkalten Ausfallen goldgelber Kristalle)			

Während für das Quecksilbernitrat ein etwa dreifacher Jodkaliumüberschuß zur vollständigen Komplexsalzbildung genügt, braucht es beim Bleinitrat einen fast 800fachen Überschuß. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß schon bei viel geringerem Überschuß ein Teil der Jodide zu Komplexsalz wird. Wir haben die Komplexsalzbildung immer erst dort festgestellt, wo der gesamte Jodidniederschlag aufgelöst, die Komplexsalzbildung also 100 % war.

Ebenso verfuhren wir mit den Hydroxyden, die wir im Reagenzglase frisch herstellten durch Fällen von Nitraten verschiedener Konzentration mit ½ ccm n/10 NaOH (Tabelle II). Wir sehen, daß der gelbe Niederschlag von $Hg(OH)_2$ sich durch Zusatz von 1,0 ccm n/10 KJ auflöst, wo er einer n/20 und n/40 Konzentration entspricht, nicht, wo er aus n/10 Lösung entstand. Ein zweifacher Überschuß genügt also nicht, wohl aber ein vierfacher Überschuß. Und wir können feststellen, daß auch das Bleihydroxyd eine sehr geringe Tendenz zur Komplexsalzbildung mit KJ zeigt; denn nach dessen Zusatz löst sich der Niederschlag nirgends auf.

Die Komplexaffinität der Quecksilberionen zu Jodkalium ist bedeutend größer als die der Bleiionen.

Tabelle II.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung	Klar
KJ, 1,0 ccm . . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Rotbrauner Niederschlag	Klar			

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Weißer Niederschlag		Milchige Trübung	Spur	Klar
KJ, 1,0 ccm . . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag	Gelblich-weißer Niederschl.	Weiß. Niederschlag	Milchige Trübung	Klar

Auch diesen Unterschied zwischen Blei- und Quecksilberionen hatte *Melsens* schon festgestellt: „Tous les composés de mercure qui peuvent se réaliser dans l'économie sont solubles dans l'iodure de potassium.“ Und weiter unten: „On ne peut donner directement pour les composés du plomb toutes les preuves de dissolution accumulées pour les sels de mercure.“

Das Jodkalium mobilisiert das Quecksilber im Organismus also viel stärker als das Blei, es kommt daher zu einer viel stärkeren Erhöhung der zirkulierenden Konzentration.

Da die zirkulierende Bleimenge sehr klein ist, wird das zugeführte Jodkalium genügen, um einen gewissen Prozentsatz in das Komplexsalz umzuwandeln. Auch in den Depots wird immer nur ein kleiner Teil gelöst werden, so daß der Hauptunterschied gegenüber dem Quecksilber wohl darin bestehen dürfte, daß die *Mobilisierung langsam* vor sich geht. Beim *Quecksilber* hingegen besteht immer die Gefahr, daß der Organismus *plötzlich mit großen Dosen* überschwemmt wird.

Wenn wir die Konzentration des Jodkaliums, das wir zu 0,5 ccm der n/100 Nitrate zugeben, variieren (Tabelle III), so sehen wir, daß es mit Quecksilberionen nur bei einer n/32 und n/64 KJ-Konzentration zu einem HgJ_2-Niederschlag kommt. Eine geringere Konzentration genügt nicht mehr zur Jodidbildung, und eine höhere Konzentration führt zu Komplexsalzbildung. Die Zone, innerhalb der eine Fällung eintritt, ist also außerordentlich klein, somit auch die Wahrscheinlichkeit, im Organismus mit KJ einen HgJ_2-Niederschlag zu erzielen. Anders verhält es sich mit den Bleiionen, mit denen die Jodidbildung von einer n/64 bis zu einer n/1 KJ-Konzentration reicht. Es wird also immer nur ein ganz kleiner Teil als Komplexsalz in Lösung gehen, während der Rest in das schwer lösliche Jodid übergeführt wird. Daß bei der n/132

Tabelle III.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100
KJ, 0,2 ccm . . .	n/1	n/2	n/4	n/8	n/16	n/32	n/64	n/132	n/264
	Klar						Rot	Rot	Klar

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100
KJ, 0,2 ccm . . .	n/1	n/2	n/4	n/8	n/16	n/32	n/64	n/132	n/264
	Gelber Niederschlag							Klar	

KJ-Konzentration beim Blei kein Jodidniederschlag entsteht wie beim Quecksilber, beruht wohl auf der besseren Löslichkeit des PbJ_2 als des HgJ_2.

III. Komplexaffinität zu Natriumthiosulfat.

Kamm hat festgestellt, daß Bleiphosphat und Bleicarbonat in Natriumthiosulfat „erheblich" löslich sind, und empfiehlt daher, die Behandlung der chronischen Bleivergiftung mit $Na_2S_2O_3$ zu versuchen, wie dies *Dennie* und *Bride* schon 1924 in Amerika getan hatten. Diese Löslichkeit der Bleisalze in $Na_2S_2O_3$ beruht zweifellos auf einer Doppelsalzbildung (auch Ag bildet mit $Na_2S_2O_3$ leicht lösliche Doppelsalze, daher wird dieses in der Photographie zum „Fixieren" der Bilder verwendet). Das Bleithiosulfat, das sich wohl anfänglich bildet, ist nach *Abegg* wenig löslich, bildet aber mit Natriumthiosulfat ein leicht lösliches Doppelsalz von der Formel $2\,Na_2S_2O_3 \cdot PbS_2O_3$. *Kamm* hat die Bleisalze 12 Stunden lang mit gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung geschüttelt.

Wir haben, um mit einer Konzentration zu arbeiten, die von derjenigen, die im Körper erzielt werden kann, nicht gar so stark abweicht, n/10 $Na_2S_2O_3$-Lösung gewählt und deren Wirkung auf $Pb(OH)_2$ und $Hg(OH)_2$ studiert (Tabelle IV), analog wie wir dies mit KJ getan hatten (s. Tabelle II). — Es zeigt sich, daß 1,0 ccm n/10 $Na_2S_2O_3$ ½ ccm n/40 $Hg(OH)_2$ noch aufzulösen vermag, nicht aber das n/20 Hydroxyd wie 1,0 ccm n/10 KJ. Die Affinität der Quecksilberionen zum Thiosulfat ist also geringer als die zum Jodkalium. Auf das $Pb(OH)_2$ zeigt das Thiosulfat ebensowenig Einfluß wie das Jodkalium.

Tabelle IV.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung klar	
$Na_2S_2O_3$, 1,0 ccm .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Rotgelber Niederschl.	Gelbe Trübung		Klar	
Dann	Braunschwarz	Braungelb			

Tabelle IV (Fortsetzung).

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm . .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Weißer Niederschlag		Milchige Trübung	Spur	Klar
$Na_2S_2O_3$, 1,0 ccm .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Weißer Niederschlag		Milchige Trübung	Spur	Klar

Auch die Komplexaffinität zum Natriumthiosulfat ist für Quecksilberionen viel größer als für Bleiionen. Die Affinität der Quecksilberionen zum Thiosulfat ist etwas geringer als die zum Jodkalium.

IV. Reaktionsfähigkeit mit Schwefel.

Der mit den Quecksilberionen bei der n/10-Konzentration aufgetretene rotgelbe Niederschlag wird allmählich dunkler und dunkler, bis er schwarzbraun ist. Und auch der gelbe Niederschlag bei n/20 wird schwärzlich. Es handelt sich zweifellos um Sulfidbildung. Davon ist beim Blei keine Spur zu sehen. (*Kamm* hatte allerdings für die Konzentrationen, mit denen er arbeitete, eine leichte Umwandlung der Bleisalze in Sulfid festgestellt.)

Da Quecksilberhydroxyd mit Natriumthiosulfat Sulfid bildet, Bleihydroxyd aber in der gleichen Konzentration keine Spur davon zeigt, liegt die Vermutung nahe, daß die Sulfotropie der Quecksilberionen größer sei als die der Bleiionen. Und der folgende Versuch erhärtet diese Vermutung (Tabelle V). Zu 0,5 ccm Hg $(NO_3)_2$- und $Pb(NO_3)_2$-Lösung gaben wir 1,0 ccm n/10 $Na_2S_2O_3$-Lösung. Mit den Quecksilberionen entsteht Sulfid bis zu einer n/400-Konzentration, mit den Bleiionen nur bis n/100.

Tabelle V.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800
$Na_2S_2O_3$, 1,0 ccm .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Schwarz	Braun-schwarz	Graubraun	Gelblich	Klar
$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800
$Na_2S_2O_3$, 1,0 ccm .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Spur	Spur		Klar	

Mit Ammonsulfid scheint das Resultat allerdings ein anderes zu sein (Tabelle VI). Hier scheinen die Bleiionen stärker Sulfid zu bilden.

Tabelle VI.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm $(NH_4)_2S$, 1 Tropf.	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800	n/1600	n/3200	n/6400	n/12800
	Schwarz			Braun	Braungelb	Bräunlichgelb	—	—	—
$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm $(NH_4)_2S$, 1 Tropf.	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800	n/1600	n/3200	n/6400	n/12800
	Schwarz				Braun	Braungelb	Bräunlichgelb	Spur	—

Aber die Quecksilberionen bilden zahlreiche farblose oder schwach gefärbte Zwischenstufen, Sulfosalze, die die Bindung an den Schwefel verdecken. „Schwefelwasserstoff erzeugt in Mercurisalzlösungen eine weiße, durch Gelb über Braun in Schwarz übergehende Fällung" (*Treadwell*). Übrigens kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Affinität der Quecksilberionen zum Schwefel größer ist als die der Bleiionen; denn „bei hoher Temperatur setzen sich die Halogensalze des Silbers und Quecksilbers (2) mit Bleisulfid zu Bleichlorid und dem betreffenden Metallsulfid um" (*Abegg*).

Die Affinität der Quecksilberionen zum Schwefel ist größer als die der Bleiionen. Die Ammonsulfidreaktion fällt aber beim Blei noch in stärkeren Verdünnungen positiv aus, weil es bei ihm zu keiner oder nur zu sehr geringer Sulfosalzbildung kommt.

V. Sulfidbildung mit den Eiweißkörpern.

Im Organismus kommt aber einzig die Sulfidbildung mit den Eiweißkörpern in Betracht. Um auch für diese Blei- und Quecksilberionen miteinander zu vergleichen, wurde zu je 0,1 ccm n/10 Nitrat 1,0 ccm Serum zugegeben und durch 0,5 ccm 2 n Na OH alkalische Reaktion hergestellt, da diese die Sulfidbildung der Eiweißkörper begünstigt. Weder die Blei- noch die Quecksilberionen gaben anfänglich eine Schwärzung, beim Erhitzen aber zeigte sie sich bei beiden, beim Blei aber etwas später. Um diesen Unterschied in Zahlen ausdrücken zu können, wurden beide Reagenzgläser in ein Wasserbad bei 60^0 gestellt und die Anzahl der Sekunden bestimmt, nach denen die Sulfidbildung deutlich wurde (Tabelle VII). Die Quecksilberionen brauchen 20, die Bleiionen 35 Sek.

Aber mit einer verdünnten Hühnereiweißlösung geben die Bleiionen die stärkere Sulfidbildung (Tabelle VIII). Und zwar tritt diese Sulfidbildung schon in der Kälte auf, ist also stärker als die Bleisulfidbildung mit dem Serum. [Ob die Sulfidbildung der Quecksilberionen mit dem

Tabelle VII.

	ccm	ccm
$Hg(NO_3)_2$, n/10	0,1	—
$Pb(NO_3)_2$, n/10	—	0,1
Serum	1,0	1,0
NaOH, 2n	0,5	0,5
In der Kälte	Klar	Klar
Beginn der Sulfidbildung im Wasserbad bei 60° nach	20 Sek.	35 Sek.

Tabelle VIII.

$Hg(NO_3)_2$, n/10	0,1	—
$Pb(NO_3)_2$, n/10	—	0,1
Eierklar, verd.	1,0	1,0
NaOH, 2n	0,5	0,5
	Spur Sulfidbildung nach längerer Zeit	Nach 10 bis 15 Min. Beginn der Braunfärbung, die sehr intensiv wird

Eierklar auch stärker ist als mit dem Serum, läßt sich nicht sicher sagen, denn die Spur von Graufärbung, die im Eierklar nach längerer Zeit (½ bis 1 Stunde) auftritt, müßte im Serum durch dessen Eigenfarbe verdeckt werden.]

Da es sich um eine Reaktion des Metalls mit der Sulfhydrylgruppe des Eiweißes handelt, mußte daran gedacht werden, daß der Unterschied vielleicht durch diese bedingt sein könnte. Es ist ja bekannt, daß sich die Eiweißkörper gerade in den Sulfhydrylgruppen stark unterscheiden, denen seit den Untersuchungen von *Hopkins* und *Meyerhof* eine große Bedeutung für die oxydativen Prozesse beigemessen wird. Allerdings enthält das Serumalbumin durchaus nicht weniger Schwefel als das Eieralbumin. (Nach den Angaben in der Literatur enthält das Ovalbumin 1,1 bis 1,6% S, wovon 0,43% in leicht abspaltbarer bleischwärzender Form; Serumalbumin 1,9% S, wovon 1,29% bleischwärzend.) Es konnte aber noch an einen Unterschied in der Anzahl der freien SH-Gruppen gedacht werden; doch weder Serum noch Eierklar geben mit Nitroprussidnatrium eine Rotfärbung, und schon *Arnold*, der diese Reaktion beschrieben hat, konnte feststellen, daß beide einer freien SH-Gruppe entbehren. Die meisten Organextrakte hingegen sind sehr reich an solchen, besonders Leberextrakt (*Hausmann*). Nur das denaturierte Hühnereiweiß gibt eine positive Reaktion (1 bis 2 ccm der zu untersuchenden Eiweißlösung, 2 bis 4 Tropfen 4- bis 5%iges Nitroprussidnatrium und einige Tropfen 10%iges NH_3).

Die Ausführung der Sulfidreaktion mit etwa 5%igen Lösungen von Serumalbumin und Ovalbumin (Tabelle IX und X) ergab denn auch, daß die Bleisulfidlösung mit beiden überwiegt. (Dabei muß bemerkt werden, daß die von uns benutzten Eiweißkörper, besonders das Serumeiweiß, sicher durchaus nicht rein waren. Das Serumeiweiß bestand

Tabelle IX.

$Hg(NO_3)_2$, n/10	0,1	—
$Pb(NO_3)_2$, n/10	—	0,1
Serumalbumin, etwa 5%	1,0	1,0
NaOH, 2n	0,5	0,5
	Spur Sulfidbildung nach mehr als $^1/_2$ Std.	Nach 15 bis 20 Min. Beginn der Braunfärbung

Tabelle X.

$Hg(NO_3)_2$, n/10	0,1	—
$Pb(NO_3)_2$, n/10	—	0,1
Eieralbumin, etwa 5% .	1,0	1,0
NaOH, 2n	0,5	0,5
	Spur Sulfidbildung nach mehr als $^1/_2$ Std.	Nach 15 bis 20 Min. Beginn der Braunfärbung

aus braunen Schollen und gab eine graubraune, trübe Lösung. Die Hühnereiweißschollen waren hellgelb und lieferten eine leicht milchigweiß getrübte Lösung.)

Die Bleisulfidbildung mit Eierklar, mit Eieralbumin und mit Serumalbumin ist also stärker als die Quecksilbersulfidbildung mit diesen. Mit Serum ist die Quecksilbersulfidbildung ungefähr gleich stark wie mit Eierklar, aber stärker als die Bleisulfidbildung mit Serum. Es sind also zwei Dinge auffallend, nämlich erstens die Hemmung der Bleisulfidbildung im Serum und zweitens das Überwiegen der Bleisulfidbildung mit Eierklar und reinen Eiweißkörpern, während doch die Affinität der Quecksilberionen zum Schwefel größer ist als die der Bleiionen. Auch der folgende Versuch veranschaulicht die stärkere Bleisulfidbildung der Eiweißkörper: Kocht man ein Stückchen Käse mit einigen Tropfen Bleiacetat und einigen Kubikzentimetern NaOH, so wird das Käsestück alsbald schwarz. In Sublimat und NaOH aber bleibt es gelb. Da nun mit Cystein die Quecksilbersulfidbildung gegenüber der Bleisulfidbildung überwiegt, ist die Affinität der Quecksilberionen zur SH-Gruppe auch größer als die der Bleiionen. Wir müssen also annehmen, daß die Quecksilberionen in ihrer Sulfidbildung mit den Eiweißkörpern deshalb gegenüber den Bleiionen zurückstehen, weil sie zu anderen Gruppen des Eiweißes eine stärkere Affinität aufweisen als die Bleiionen. Dafür kommt wohl in erster Linie die NH_2-Gruppe in Betracht, denn die Affinität der Quecksilberionen zum NH_3 ist viel größer als die der Bleiionen. So erzeugt Ammoniak in einer Lösung von Mercurichlorid eine weiße Fällung von Mercuriamidochlorid ($HgNH_2Cl$), in einer Bleisalzlösung hingegen eine weiße Fällung von Bleihydroxyd (*Treadwell*). Übrigens dient ja das Jodquecksilberkalium als *Nessler*sches

Reagens zum Nachweis geringer NH_3-Mengen, und wir werden noch sehen, daß die Quecksilberionen zum Glykokoll eine stärkere Affinität aufweisen als die Bleiionen. Da nun die Anzahl der NH_2-Gruppen in den Eiweißkörpern gegenüber den SH-Gruppen stark überwiegt, erklärt sich das anfänglich merkwürdig erscheinende Verhalten der Quecksilberionen zwanglos.

Die Affinität der Quecksilberionen zur SH-Gruppe ist größer als die der Bleiionen. Bei den Eiweißkörpern aber überwiegt die Bleisulfid- gegenüber der Quecksilbersulfidbildung, was sich aus der viel stärkeren Affinität der Quecksilber- als der Bleiionen zu der zahlenmäßig stark überwiegenden NH_2-Gruppe erklärt.

VI. Besondere Verhältnisse für die Sulfidbildung im Serum.

Die Hemmung der Bleisulfidbildung im Serum hingegen ist nicht in den Eiweißkörpern begründet, und wir müssen annehmen, daß ein Teil der Bleiionen im Serum in eine weniger reaktionsfähige Verbindung übergeführt wird. *Schoeller* und *Schrauth* haben eine ganze Reihe organischer Quecksilberverbindungen untersucht und setzen die Fähigkeit zur Sulfidbildung als Maß für die Zersetzlichkeit einer Verbindung ein.

Es fragt sich nun, ob im Serum auch die Ammonsulfidreaktion der Bleiionen gehemmt ist. Tabelle XI zeigt, daß sich diese im Serum viel weniger weit nachweisen lassen als die Quecksilberionen, und ein Vergleich mit der Ammonsulfidreaktion in einem Natrium-Acetat-Essigsäure-Puffergemisch von einem p_H von etwa 7.3 (Tabelle XII) zeigt uns weiter, daß sich Bleiionen hier besser nachweisen lassen, als wir es nach Vergleich mit Tabelle VI erwarten mußten. Im Puffergemisch lassen sich Quecksilberionen bis zu 50 γ nachweisen (0.5 ccm n/1000), im Serum

Tabelle XI.

Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Schwarz			Braunschwarz	Bräunlich	Spur	—	—	—
Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Bräunlich	Spur	Spur	—	—	—	—	—	—

Tabelle XII.

Na Ac.-Essigsäure .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Schwarz			Braun-schwarz	Bräun-lich	Gelbl.-braun	Spur	—	—

Na Ac.-Essigsäure .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Schwarz			Braun-schwarz	Bräunlich		Gelbbraun		Spur

bis zu 75 γ (0.75 ccm n/1000). Wenn wir die Eigenfarbe des Serums berücksichtigen, die die feinsten Farbveränderungen verdecken muß, können wir annehmen, daß die Quecksilberionen im Serum mit $(NH_4)_2S$ ebensogut reagieren wie in wässeriger Lösung. Die Bleiionen aber konnten wir im Puffergemisch bis zu 10 γ nachweisen (1,0 ccm n/10000), im Serum aber nur bis zu 500 γ (0,5 ccm n/100). Die Ammonsulfidreaktion der Bleiionen ist also im Serum stark gehemmt. Das Serum weist also eine *ausgesprochene Fähigkeit zur Bleiinaktivierung* auf.

Da nun die im Organismus kreisende Bleimenge sicherlich klein ist, können wir annehmen, daß sie sich gänzlich in dieser wenig reaktionsfähigen Form vorfindet.

Aus Tabelle XIII geht nun weiter hervor, daß, wie wir dies nach unseren Versuchen über Sulfidbildung mit den Eiweißkörpern annehmen

Tabelle XIII.

Eierklar, verd. . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Schwarz			Braun-schwarz	Bräun-lich	Gelbl.-braun	Spur	—	—

Eierklar, verd. . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Schwarz			Braun-schwarz	Bräunlich		Gelbbraun		Spur

mußten, die Hemmung der Ammonsulfidreaktion keine allgemeine Eigenschaft der Eiweißkörper ist, denn die Bleiionen lassen sich in verdünnter Hühnereiweißlösung genau wie in wässeriger Lösung bis zu 10 γ nachweisen.

Für die Sulfidbildung mit $Na_2S_2O_3$ gilt nicht ganz dasselbe (Tabellen XIV bis XVI). Schon in wässeriger Lösung ist hier die Quecksilbersulfidbildung stärker als die Bleisulfidbildung, wie wir dies schon aus Tabelle V ersehen hatten. In verdünntem Eierklar ist die Sulfidreaktion der Bleiionen etwas gehemmt, die der Quecksilberionen aber etwas stärker gehemmt. Im Serum ist die Sulfidbildung beider Ionen so stark gehemmt, daß sie in der Kälte überhaupt nicht auftritt. Beim

Tabelle XIV.

Na Ac.-Essigsäure .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/10				n/100				n/1000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$Na_2S_2O_3$, ges. . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0.5
	Schwarz				Dunkelbraun	Gelbl.-grau	Spur	—	—
Na Ac.-Essigsäure .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/10				n/100				n/1000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$Na_2S_2O_3$, ges. . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Gelbgrau, getrübt		Schwächer	Spur	—	—	—	—	—

Tabelle XV.

Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/10				n/100				n/1000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$Na_2S_2O_3$, ges. . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
In der Kälte . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach Aufkochen .	Schwarz	Schwarzbraun	Braun	Spur	—	—	—	—	—
Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/10				n/100				n/1000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$Na_2S_2O_3$, ges. . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
In der Kälte . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach Aufkochen .	Spur	Spur	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XVI.

Eierklar, verd. . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/10				n/100				n/1000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$Na_2S_2O_3$	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Niederschlag anfangs gelb, dann grünlich-braun			Gelblich	—	—	—	—	—

Eierklar, verd. . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/10				n/100				n/1000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$Na_2S_2O_3$, ges. . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Gelbl.-grau, getrübt		Spur	—	—	—	—	—	—

Aufkochen überwiegt die Quecksilbersulfidbildung etwas. Der stark hemmende Einfluß des Serums auf die Bleisulfidbildung ist also in dieser Versuchsreihe gerade noch nachweisbar. Aber die Ursache hierfür liegt zweifellos in der viel größeren Menge des Metallsalzes, die nötig ist, um die Reaktion mit $Na_2S_2O_3$ überhaupt nachweisen zu können. (Wir mußten diese Versuchsreihe mit der 10fach stärkeren Metallsalzkonzentration durchführen.) Diese Reaktion ist also viel weniger empfindlich als die Ammonsulfidreaktion, und die Überführung eines Teiles der Bleiionen in eine weniger reaktionsfähige Form muß nicht zum Ausdruck kommen.

Wir müssen annehmen, daß der hemmende Einfluß des Serums auf die Ammonsulfidreaktion der Bleiionen die gleiche Ursache hat wie die Reaktion mit der Sulfhydrylgruppe der Eiweißkörper, und für diese haben wir nachgewiesen, daß sie nicht in den Eiweißkörpern selbst begründet ist. Nichtsdestoweniger haben wir auch die Ammonsulfidreaktion in 5 %igen Lösungen von Serum- und Ovalbumin untersucht (Tabelle XVII und XVIII).

Im Serumalbumin ist die Sulfidreaktion für Blei- und Quecksilberionen gleich stark. Die Bleisulfidbildung ist also im Vergleich zur Pufferlösung (Tabelle VIII) wiederum stärker gehemmt. Im Eieralbumin ist die Quecksilbersulfidbildung ebenso stark gehemmt wie im Serumalbumin, die Bleisulfidbildung aber deutlich schwächer. Da wir nun im Eierklar keine Hemmung hatten feststellen können, wollen wir von der Hemmung in der Eieralbuminlösung absehen, für die es schwer fallen dürfte, eine befriedigende Erklärung zu finden, wollte man sie nicht auf irgendwelche Verunreinigung zurückführen. Dann müssen wir auch die Quecksilbersulfidbildung im Serumalbumin als

Tabelle XVII.

Serumalbumin . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Dunkelbraun		Braun		—	—	—	—	—
Serumalbumin . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Dunkelbraun		Braun	Bräunlich	—	—	—	—	—

Tabelle XVIII.

Eieralbumin . . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	0,1	0,75	0,5	0,25	0,1
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Schwarz		Dunkelbraun	Braun	—	—	—	—	—
Eieralbumin . . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	n/100				n/1000				n/10000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Dunkelbraun		Braun		Bräunlich	Spur	—	—	—

nicht gehemmt betrachten und für die Bleisulfidbildung eine geringe Hemmung annehmen. Nach unseren Versuchen über die Sulfidbildung mit der SH-Gruppe wissen wir, daß nicht die Eiweißkörper selbst für die hemmende Wirkung des Serums verantwortlich sind, wir müssen also annehmen, daß ein Teil jenes Stoffes, der im Serum diesen Einfluß hat, sich unter den Verunreinigungen des Serumalbumins befand.

Die nunmehr naheliegende Vermutung, daß auch enteiweißtes Serum diesen hemmenden Einfluß auf die Ammonsulfidreaktion der Bleiionen ausüben müsse, erwies sich nicht als richtig. Mit Ammonsulfat enteiweißtes Serum verhält sich genau wie die Pufferlösung (Tabelle XIX), und auch mit Trichloressigsäure enteiweißtes Serum gibt im ganzen das gleiche Resultat, nur führt die Säure zu einer Fällung des Schwefels, was auch noch in den schwächsten Quecksilberkonzentrationen eine weißlichgraue Trübung bedingt.

Tabelle XIX.

Serum (enteiweißt)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
		n/100				n/1000			n/10000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
		Schwarz		Braun	Braun-gelb	Bräunlich-gelb		—	—

Serum (enteiweißt)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
		n/100				n/1000			n/10000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
		Schwarz			Braun		Gelbbraun		Spur

Da also weder enteiweißtes Serum für den hemmenden Einfluß des Serums auf die Bleisulfidbildung verantwortlich ist, noch das Serumeiweiß selbst, muß es sich um eine Substanz handeln, die entweder durch die Eiweißfällungsmittel auch gefällt wird, oder durch die ausfallenden Kolloide mitgerissen wird. Sicherlich werden z. B. Salze mitgerissen, und es wäre möglich, daß ein Teil der Bleiionen im Serum deswegen weniger reaktionsfähig wäre, weil er in Form unlöslicher Salze durch Kolloide in Lösung gehalten würde. Aber der Zusatz einiger Tropfen verdünnter Lösungen von Na_2CO_3 und Na_2HPO_4 zum Eierklar ändert nichts an der Ammonsulfidreaktion der Bleiionen. Neuere Erfahrungen sprechen dafür, daß ein großer Teil des Zuckers im Blute komplex gebunden ist, und es wäre möglich, daß diese Komplexmoleküle für den hemmenden Einfluß auf die Bleisulfidbildung in Betracht kämen, um so mehr, als die Bleiionen eine starke Affinität zur OH-Gruppe haben, wie wir noch sehen werden. Aber Zusatz von Glucose zum verdünnten Eierklar erweist sich als wirkungslos, sogar wenn die Konzentration 2 % erreicht. Wir möchten diesen beiden Versuchen allerdings keine große Bedeutung beimessen, da wir sie nicht für beweisend halten.

Nun konnte auch noch an die Lipoide gedacht werden, zu denen das Blei eine ausgesprochene Affinität haben soll, die erstens aus der Ablagerung des Bleies im Knochenmark und im Gehirn hervorzugehen scheint und aus seiner Adsorption an die Erythrocytenoberfläche (*Behrens* und *Pachur*), zweitens aus der Fällung der Lecithin- und Cholesterinsuspensionen. Bleisalze erzeugen keine Fällung, Bleinitrat hingegen erzeugt eine einzige breite Fällungszone, während die übrigen Schwermetalle in zwei Zonen fällen, die durch einen breiten Bereich fehlender Veränderung getrennt sind (*Porges* und *Neubauer*). So viel steht also jedenfalls fest, daß sich Blei- und Quecksilberionen den Lipoiden gegenüber sehr ver-

schieden verhalten. — Aber mit Äther ausgeschütteltes Serum behält seine Bleiinaktivierungsfähigkeit unvermindert bei. Wenn nun das mit dem halben Volumen Äther 1 Stunde auf der Schüttelmaschine geschüttelte Serum nach 16stündigem Stehen im Schütteltrichter und sorgfältigem Abfließenlassen auch noch deutlich nach Äther roch, so hatte sich doch zwischen ihm und dem überstehenden klaren Äther eine trübe Schicht gebildet, die offenbar aus den im Äther gelösten Substanzen bestand. Die Hemmung der Bleisulfidbildung hätte also geringer sein müssen, wenn sie durch ätherlösliche Substanzen bedingt wäre.

Die Bleiinaktivierungsfähigkeit muß also durch irgend einen Begleitstoff im Serum bedingt sein, den wir nicht näher bestimmen können, und von dem wir nur sagen können, daß er sehr wahrscheinlich nicht ätherlöslich ist.

VII. Reaktionsfähigkeit der Komplexsalze.

Es ist nunmehr wichtig für uns zu erfahren, wie es mit der Reaktionsfähigkeit der komplexen Blei- und Quecksilberionen steht. Von vornherein ist durchaus nicht selbstverständlich, ja nicht einmal wahrscheinlich, daß das HgJ_4-Ion mit S ebensogut reagiert wie das Hg-Ion. Aber die komplexen Jodkaliumsalze geben die Ammonsulfidreaktion fast ebenso leicht wie die Nitrate (vgl. Tabelle XX mit Tabelle VI). Der Einfluß des Jodkaliumzusatzes ist so gering, daß er sich im Serum gar nicht nachweisen läßt (vgl. Tabelle XXI mit Tabelle XI), und der hemmende Einfluß auf die Bleisulfidbildung ist auch hier deutlich. Die Sulfidbildung mit $Na_2S_2O_3$ aber ist deutlich geringer als die der Nitrate (vgl. Tabelle XXII mit Tabelle V und Tabelle XXIII mit Tabelle XV), und zwar ist die Quecksilbersulfidbildung stärker gehemmt als die Bleisulfidbildung.

Tabelle XX.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800	n/1600	n/3200	n/6400	n/12800
KJ, 1,0 ccm . .	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100
	Roter N		Klar						
$(NH_4)_2S$, 1 Tropf.	Schwarz		Braun-schw.	Braun	Bräun-lich	Spur	—	—	—

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800	n/1600	n/3200	n/6400	n/12800
KJ, 1,0 ccm . .	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100
	Gelbe Kristalle								
$(NH_4)_2S$, 1 Tropf.	Schwarz			Braun-schw.	Braun	Braun-gelb	Gelb-lich	Spur	—

Tabelle XXI.

Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
		n/100				n/1000			n/10000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
KJ, n/10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Schwarz			Braun-schwarz	Bräun-lich	Spur	—	—	—

Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
		n/100				n/1000			n/10000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
KJ, n/10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
$(NH_4)_2S$, 1 Tropfen									
	Bräun-lich	Spur	Spur	—	—	—	—	—	—

Tabelle XXII.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800
KJ, 1,0 ccm . . .	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100
	Roter N			Klar	
$Na_2S_2O_3$, 1,0 ccm .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelblich	—	—	—	—

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/50	n/100	n/200	n/400	n/800
KJ, 1,0 ccm . . .	n/100	n/100	n/100	n/100	n/100
	Gelbe Kristalle				
$Na_2S_2O_3$, 1,0 ccm .	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Spur	—	—	—	—

Tabelle XXIII.

Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
		n/10				n/100			n/1000
$Hg(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
KJ, n/100	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
$Na_2S_2O_3$, ges. . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
In der Kälte . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach Aufkochen . .	Spur	Spur	Spur	—	—	—	—	—	—

Tabelle XXIII (Fortsetzung).

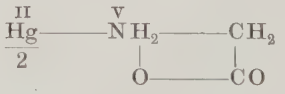
Serum	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
		n/10				n/100			n/1000
$Pb(NO_3)_2$	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0	0,75	0,5	0,25	1,0
KJ, n/100	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
$Na_2S_2O_3$, ges. . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
In der Kälte . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach Aufkochen . .	Spur	—	—	—	—	—	—	—	—

Jodkaliumkomplexsalzbildung hemmt die Reaktionsfähigkeit der Quecksilbersalze gegenüber Schwefelverbindungen etwas stärker als die Bleisalze. Der Einfluß ist jedoch so gering, daß er nur in der Sulfidbildung mit $Na_2S_2O_3$ zum Ausdruck kommt, nicht aber in der Ammonsulfidreaktion. Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der beiden Metalle bleibt also auch nach Jodkaliumkomplexsalzbildung fast unverändert bestehen.

VIII. Affinität zur NH_2-Gruppe.

Nachdem wir aus der stärkeren Sulfidbildung der Quecksilberionen mit dem Cystein auf eine stärkere Affinität derselben zur SH-Gruppe geschlossen haben und wegen der stärkeren Sulfidbildung der Bleiionen mit den Eiweißkörpern eine stärkere Affinität der Quecksilberionen zu den im Eiweiß viel zahlreicheren NH_2-Gruppen vermuteten, soll diese Affinität näher studiert werden, wozu sich das Glykokoll wohl am besten eignet. Übrigens können aus solchen Versuchen mit „einfachsten Eiweißkörpern" Analogieschlüsse auf das Verhalten zum Eiweiß gezogen werden.

Sowohl Blei- als Quecksilberionen bilden mit Glykokoll Salze (*Scheibler*). Das Quecksilbersalz z. B. gibt mit NaOH nur ganz geringe Ionenreaktion, ist also jedenfalls fast gar nicht ionisiert. Durch Jodkali wird die Salzlösung unter Bildung von HgJ_2 zersetzt, was nach *Ley* und *Kissel* auf eine Hg-N-Bindung hinweist. Diese Bindung ist nicht sehr beständig und daher durch KJ leicht ablösbar (wir sehen auch hier wieder die starke Affinität der Quecksilberionen zum Jod). Die Formel des Quecksilberglykokolls wäre also folgende:



Vielleicht handelt es sich aber auch um ein sogenanntes „inneres Metallkomplexsalz" (*Pfeiffer*), d. h. um eine salzartige Verbindung, bei der das Metallatom nebenvalenzartig an irgend ein anderes Atom desselben Moleküls gebunden ist. Eine Tendenz zur Bildung solcher innerer Komplexsalze besteht besonders bei den α-Aminosäuren (*Pfeiffer*). Und die Schwer-

metalle sind besonders befähigt, solche Nebenvalenzen gegen Stick- und Sauerstoff auszubilden (*Weinland*). Die Formel wäre dann:

Die geringe Dissoziation dieser Salze wäre dann gleichsam selbstverständlich: denn „das wesentliche Kennzeichen eines inneren Komplexsalzes ist seine abnorm kleine elektrolytische Leitfähigkeit, die dadurch bedingt wird, daß das Metallatom durch seine nebenvalenzartige Bindung an ein anderes Atom desselben Moleküls nicht mehr ohne weiteres in wässeriger Lösung in den freien Ionenzustand übergehen kann".

Es läßt sich ganz wohl denken, daß die mobilisierende Wirkung des Jodkaliums in einer Lösung der in dieser Form an das Eiweiß gebundenen Quecksilberionen bestehen könnte. Über das Verhalten der Bleisalze zum Glykokoll konnten wir keine Angaben finden.

Um einen Vergleich zu haben zwischen der Affinität der Blei- und der Quecksilbersalze zum Glykokoll, haben wir zu verschiedenen Hydroxydmengen je 1.0 ccm etwa 7 %iger Glykokoll-Lösung zugegeben, und da kein deutlicher Erfolg da war, erwärmt (Tabelle XXIV). *Horsford* hat Bleiglykokoll hergestellt durch Auflösen von Bleioxyd in kochender wässeriger Glykokoll-Lösung und Zufügen von absolutem Alkohol bis zur Trübung. *Dessaignes* hat gefunden, daß sich Quecksilberoxyd in schwach erwärmter Glykokoll-Lösung rasch auflöst. Beim Erkalten erhielt er kleine zusammengewachsene Kristalle. Es ist also zu erwarten, daß sich $Hg(OH)_2$ leichter in Glykokoll löst als $Pb(OH)_2$, was durch unseren Versuch bestätigt wird. (Zur Kontrolle haben wir an Stelle des Glykokolls je 1.0 ccm H_2O zugesetzt, wobei sich keine Spur von Auflösung zeigte, da die Hydroxyde in Wasser sehr schwer löslich sind.)

Tabelle XXIV.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/100
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung	Klar
Glykokoll, 1,0 ccm u. Erwärmen .	Spur		Klar		
$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/100
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Weiß. Niederschl.		Milchige Trübung	Spur	Klar
Glykokoll, 1,0 ccm u. Erwärmen .	Weiß. Niederschl.		Trübung	Klar	

Auch die Jodide haben wir mit Glykokoll versetzt und erwärmt (Tabelle XXV). Dabei zeigt sich aber, daß sich der HgJ_2-Niederschlag

Tabelle XXV.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/100	n/200	n/400
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Roter Niederschlag (auch nach Erwärmen)			Klar			
Glykokoll, 1,0 ccm u. Erwärm.	Rot. Niederschl.			Klar			

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/100	n/200	n/400
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag (auch nach Erwärmen)				(nach Erwärmen klar, dann Ausfallen goldgelber Kristalle)		
Glykokoll, 1,0 ccm u. Erwärm.	Klar, dann Kristalle	Klar bleibend					

nur auflöst, wo er einer n/40 Nitratkonzentration entspricht, was auch der Fall ist, wenn wir das Glykokoll durch Wasser ersetzen. Das Bleijodid hingegen löst sich weitgehend auf. In Wasser löst es sich beim Erwärmen zwar auch gut auf, doch fallen dort beim Erkalten die Bleijodidkristalle bis zu einer n/200 Konzentration aus, aus der Glykokoll-Lösung aber nur bis n/10.

Es wäre nun möglich gewesen, daß sich das Quecksilberglykokoll nur deswegen nicht bilden kann, weil die Hg-N-Bindung durch den Jodkaliumüberschuß immer wieder zerstört wird. Wir haben deshalb einen Bodensatz von Quecksilber- und von Bleijodid mit 10 ccm etwa 10 %iger Glykokoll-Lösung aufgekocht und dann filtriert. Aus der Bleiglykokoll-Lösung fällt beim Erkalten ziemlich viel Bleijodid aus. Aus der Quecksilberlösung fällt kein Jodid aus, was nicht verwundern kann; denn im Vergleich zum Blei ist so gut wie gar kein Jodid in Lösung gegangen. Nun wird wieder filtriert und nach 3 Stunden ist wiederum ganz wenig PbJ_2 ausgefallen. Nach Zusatz eines n/10 Silbernitratüberschusses wird mit n/10 KJ, nach Zusatz von einigen Kubikzentimetern Stärkelösung und von $^1/_2$ ccm rauchender Salpetersäure bis zur Blaufärbung zurücktitriert. Die Titration ergibt einen Gehalt von 1,31 % PbJ_2. Eine andere Probe, die nach dem Erkalten 18 Stunden gestanden hatte und bei der etwas mehr PbJ_2 ausgefallen war, enthält

Tabelle XXVI.

Lösung enthält:	mit 10 ccm Glykokoll aufgekocht	
	nach 3 Std.	nach 18 Std.
PbJ_2	1,31 %	1,27 %
HgJ_2	Spur	Spur

1,27 % PbJ_2. Beim Zusatz von $AgNO_3$ zur Quecksilberglykoll-Lösung tritt kaum eine Trübung auf, während sich beim Blei ein dichter gelber Silberjodidniederschlag gebildet hatte. Das HgJ_2 ist also nur in Spuren in Lösung gegangen.

Die Affinität der Quecksilberionen zur NH_2-Gruppe ist zwar stärker als die der Bleiionen, aber die Affinität der Quecksilberionen zum Jod überwiegt so stark, daß sich das Quecksilberjodid in Glykokoll schlechter löst als das Bleijodid, und daß Jodkalium die Bindung der Quecksilberionen an die NH_2-Gruppe zerstört.

IX. Affinität zur OH-Gruppe.

Um über die Art der Bindung der Blei- und der Quecksilberionen an die organische Substanz weiteren Aufschluß zu erhalten, untersuchten wir ihr Verhalten gegenüber der wichtigen und besonders in den Kohlehydraten stark vertretenen OH-Gruppe. Dazu wählten wir das gluconsaure Na, das fünf OH-Gruppen aufweist.

Die Glukonsäure bildet sowohl mit Blei als mit Quecksilber Salze (*Neuberg* und *Rewald*). Die Hydroxyde aber reagieren nicht mit der COOH-Gruppe. Wenn sie sich also in gluconsaurem Na lösen, so muß dies auf der Affinität zur OH-Gruppe beruhen, genau wie die Lösung des $Cu(OH)_2$ im Seignettesalz.

Aus Tabelle XXVII geht nun hervor, daß sich $Hg(OH)_2$ in gluconsaurem Na so gut wie gar nicht löst, $Pb(OH)_2$ hingegen recht gut.

Tabelle XXVII.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung	Klar
Gluconsaures Na m/2, 1,0 ccm .	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung	Klar

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Weiß. Niederschl.		Milchige Trübung	Spur	Klar
Gluconsaures Na m/2, 1,0 ccm .	Schwache milchige Trübung	Klar			

Nun haben wir genau wie beim Glykokoll einen Jodidbodensatz mit 10,0 ccm m/2 gluconsaurem Na geschüttelt oder erwärmt. Dann wurde filtriert und im Filtrat das Jodid mit einem Überschuß von $AgNO_3$ gefällt und das überschüssige $AgNO_3$ mit KJ zurücktitriert (Tabelle XXVIII). Nach *Abegg* löst sich das PbJ_2 in Wasser von 25°

Tabelle XXVIII.

	Mit 10 ccm gluconsaurem Na	
	geschüttelt	erwärmt
PbJ_2	1,01 %	Sofort . . . 2,21 % Nach 48 Std. 1,24 %
HgJ_2	0,034 %	0,034 %

zu 1,58 Millimol/Liter (d. h. 0,07 %), das HgJ_2 nur zu 0,13 Millimol/Liter (d. h. 0,006 %). In gluconsaurem Na löst sich das Bleijodid nach mehrmaligem kräftigem Schütteln zu 1,01 %. Nach dem Aufkochen ergibt die sofortige Titration der klaren Lösung einen Gehalt von 2,21 % PbJ_2. Nach 48stündigem Stehen hat sich an den Wänden des Reagenzglases ein dichter gelber Niederschlag gebildet, und die Titration der Lösung ergibt 1,24 % PbJ_2. Die Löslichkeit ist also bedeutend größer als in Wasser, die des Quecksilberjodids ist viel geringer, aber doch auch deutlich größer als in Wasser.

Die Affinität der Bleiionen zur Hydroxydgruppe ist viel größer als die der Quecksilberionen.

Übrigens sind Verbindungen des Bleies mit Glycerin schon lange bekannt und dienen zu einer Gehaltsbestimmungsmethode wässeriger Glycerinlösungen (*Pincussohn*). Verbindungen mit Quecksilber scheinen jedoch nicht bekannt zu sein. Tabelle XXIX zeigt uns denn auch, daß sich $Pb(OH)_2$ in Glycerin viel besser löst als $Hg(OH)_2$. Da beide Hydroxyde in Wasser sehr schwer löslich sind, handelt es sich sicher um eine Bindung an die OH-Gruppe.

Tabelle XXIX.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung	Klar
Glycerin, 1,0 ccm	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung	Klar
$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Weiß. Niederschlag		Milchige Trübung	Spur	Klar
Glycerin, 1,0 ccm	Milchige Trübung	Spur		Klar	

Tabelle XXX zeigt uns nun, daß sich die Jodide erst beim Erwärmen in Glycerin lösen. Bleijodid löst sich ziemlich gut, beim Quecksilberjodid fällt beim Erkalten merkwürdigerweise gerade in der schwäch-

Tabelle XXX.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Roter Niederschlag			Klar	
Glycerin, 1,0 ccm					
In der Kälte	Roter Niederschlag			Klar	
Nach Aufkochen	Klar				
Nach Erkalten	Klar	Spur	Roter Niederschl.	Klar	

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag				
Glycerin, 1,0 ccm					
In der Kälte	Gelber Niederschlag				
Nach Aufkochen	Klar				
Nach Erkalten	Ausfallen gelber Kristalle			Klar	

sten Jodidkonzentration (n/40) wieder rotes HgJ_2 aus. In der n/20 Konzentration fällt nur eine Spur aus, und die n/10 Konzentration bleibt klar. Die starke Komplexaffinität des Quecksilbers läßt uns daran denken, daß sich bei genügender HgJ_2-Konzentration eine Komplexverbindung mit dem Glycerin gebildet haben kann. In den schwächeren Konzentrationen aber wäre lediglich das Jodid in der Wärme in Lösung gegangen und müßte daher beim Erkalten wieder ausfallen.

Die Löslichkeit der Jodide in Glucose (Tabelle XXXI) zeigt für die Quecksilberionen ganz ähnliche Verhältnisse, so daß auch hier an eine Komplexverbindung gedacht werden muß. Das Bleijodid aber

Tabelle XXXI.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	0/10	n/10	n/10
	Roter Niederschlag			Klar	
Glucose etwa 5 %, 1,0 ccm					
Nach Aufkochen	Klar	Rötlich	Roter Niederschl.	Klar	Klar

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelbe Kristalle				
Glucose etwa 5 %, 1,0 ccm					
Nach Aufkochen	Anfangs klar, b. Erkalten Ausfallen goldgelb. Kristalle				

geht gar nicht in Lösung, denn aus der nach dem Aufkochen klaren Lösung fallen in allen Konzentrationen wieder gelbe PbJ_2-Kristalle aus. Hier spielt offenbar auch noch die Aldehydgruppe mit, und die Verhältnisse sind daher nicht so übersichtlich.

X. Verhalten im Serum.

Es scheint, daß die Quecksilbersalze ganz unabhängig von der Art ihrer Einführung in den Körper vom Organismus immer in die gleiche Form übergeführt werden, die von den meisten Autoren als Chlorquecksilberalbuminat bezeichnet wird (*Lomholt*).

Auch das Blei findet sich im Blutserum zum größten Teil in Form einer nicht dialysablen Verbindung (*Behrens* und *Pachur*). Nur ein ganz geringer Teil ist ionisiert, und dieser allein besitzt die Fähigkeit, mit der Substanz der Erythrocyten eine chemische Bindung einzugehen. Vom übrigen, nicht dialysablen Blei ist ein großer Teil an die Oberfläche der Erythrocyten adsorbiert, und nur ein kleiner Teil befindet sich im Serum selbst. Die Verteilung zwischen Blut und Gewebe ist dabei stets gleichartig, indem 1 ccm Blut jeweils ½% der injizierten Bleimengen enthält (*Behrens* und *Anton*). *Brooks* stellte fest, daß im Serum Phosphate gebunden werden, wenn er kolloidales Blei oder Bleiacetat zufügte. Das sich bildende Bleiphosphat bleibt in Suspension, es liegt also ein fein verteiltes Sol von Bleiphosphat vor. Er berechnete, daß es sich um das sekundäre Phosphat handeln muß. *Bischoff* und *Maxwell* fanden, daß dabei der Calciumionengehalt des Serums abnimmt. Es handelt sich nach ihnen um die Bildung eines komplexen Bleicalciumphosphats. Die neueren Befunde von ziemlich bedeutendem Bleigehalt der Knochen bei chronischer Bleivergiftung (*Behrens*) scheinen diese Ansicht zu bestätigen. *Bell* führt die starke Wirkung der Bleisalze auf die wachsende Zelle auf deren Phosphatreichtum zurück. Daher die Allgemeinwirkungen der Bleivergiftung bei jungen Tieren und bei Kindern an Stelle der Lokalsymptome bei den Erwachsenen. Diese Blei-Calcium-Phosphorverbindung ist offenbar an Eiweiß gebunden, und man spricht daher auch von einem Albuminat. Andere Autoren, wie z. B. *Aub*, *Fairhall*, *Behrens*, *Minot* und *Reznikoff* halten den Beweis einer Blei-Eiweißbindung für nicht erbracht, während eine Bindung des Bleies an die Lipoide feststehen soll.

Auch unsere Versuche sprechen dafür, daß die Bleiionen im Serum eine ganz andere Bindung eingehen als die Quecksilberionen. Dabei besteht ein ganz wesentlicher Unterschied darin, daß die Quecksilberionen im Serum ebenso leicht Sulfid bilden wie in wässeriger Lösung, die Bleiionen aber in ihrer Reaktionsfähigkeit sehr stark gehemmt sind.

Die Löslichkeit der Blei- und Quecksilbersalze im Serum ist ein äußerst komplexer Vorgang, bei dem erstens die chemischen Affinitäten der Blei- und Quecksilberionen zu den verschiedenen Bestandteilen des Serums mitspielen und zweitens physikalisch-chemische Vorgänge, wie das In-Lösung-bringen durch die Kolloide und die Löslichkeit im Wasser.

Wir haben die Hydroxyde mit 5 ccm Serum geschüttelt (Tabelle XXXII). Es zeigt sich, daß beide Hydroxyde nur sehr wenig

Tabelle XXXII.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag			Gelbfärbung	Klar
Serum, 5,0 ccm					
	Gelbfärbung			Klares Serum	

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
NaOH, 0,5 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Weiß. Niederschlag		Milchige Trübung	Spur	Klar
Serum, 5,0 ccm					
	Weiß. Niederschlag		Spur	Klares Serum	

in Lösung gehen. Ein Unterschied zwischen ihnen läßt sich nicht feststellen. (Durch 5 ccm destillierten Wassers wird gar keine Auflösung erzielt.)

Auch die Jodide lösen sich beide im Serum, wenn auch sehr langsam und nur durch mehrmaliges Schütteln (Tabelle XXXIII). Aber sie gehen doch bedeutend stärker in Lösung als die Hydroxyde. Das HgJ_2, das einer n/40 und n/20 Konzentration entspricht, geht in Lösung, und auch bei n/10 besteht nur noch rötliche Verfärbung des Serums, aber kein Niederschlag. Das PbJ_2 geht vollkommen in Lösung, wo es einer n/100, n/80 und n/40 Nitratlösung entspricht, bei n/20 und n/10 bleibt ein geringer Niederschlag bestehen. (Durch Zusatz von 5 ccm Wasser bleibt der HgJ_2-Niederschlag bis n/40 bestehen, der PbJ_2-Niederschlag bis n/80, und bei n/100 ist noch eine gelbe Trübung vorhanden.)

Tabelle XXXIII.

$Hg(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Roter Niederschlag			Klar	
Serum, 5,0 ccm					
	Rötlich	Klares Serum			

$Pb(NO_3)_2$, 0,5 ccm . . .	n/10	n/20	n/40	n/80	n/160
KJ, 0,2 ccm	n/10	n/10	n/10	n/10	n/10
	Gelber Niederschlag				
Serum, 5,0 ccm					
	Gering. Niederschlag		Klares Serum		

Blei- und Quecksilberjodid gehen im Serum ziemlich stark in Lösung. Ein Unterschied zwischen beiden läßt sich nicht feststellen.

XI. Bindung an Eiweiß.

Über die Art der Bindung an das Eiweiß ist aber nichts Genaues bekannt. *Lomholt* nimmt für die Quecksilbersalze eine Adsorptionsverbindung an, weil er das Verhältnis Quecksilber zu Eiweiß nicht konstant fand. Bei fraktionierter Fällung der Albumine und Globuline des Serums fand er mit *Christiansen* reichlich Quecksilber in beiden Fraktionen, aber keins in der Restflüssigkeit. Aber zwischen Adsorption und chemischer Bindung bestehen fließende Übergänge. „Da die Adsorption letzten Endes auf Restvalenzen des Adsorbens und des Adsorbats zurückzuführen ist, besteht für die Metallsalz-Eiweißverbindungen kein prinzipieller Gegensatz zwischen Adsorptionsauffassung und der Vorstellung als Molekülverbindung" (*Heymann* und *Oppenheimer*). Gerade vom Blei wird angegeben, daß es sich anfänglich im Blute und in den Organen nach den Gesetzen der Adsorption verteilt, und daß dann später chemische Bindung eintritt (*Anton*). *Seitz* fand die Adsorptionsfähigkeit des Plasmakolloids bei Bleikranken herabgesetzt, was auch zugunsten einer Adsorption des Bleies spricht. *Eisner* hat nachgewiesen, daß Bleisalze, die in Wasser ausfallen, wenn sie in Serumüberschuß hergestellt werden, in „kolloider" Lösung bleiben. Ähnliches hat *Bechhold* in bezug auf den Liquor ferri albuminati gefunden, der nichts anderes ist als ein in Albumin äußerst fein verteiltes, vielleicht molekular dispergiertes Eisenoxydhydrosol. Die Metalle bilden im idealen Falle Verbindungen mit Albumin vom Typus

$$\left[\text{Albumin}\begin{cases}(NH_2)\,n \\ (COOH)\,n\end{cases}\right]\begin{matrix}\text{Säureion m} \\ \text{Metallion m}\end{matrix}$$

„Diese Metallsalzverbindungen sind sämtlich wasserlöslich und sind bei der Lösung in Wasser elektrolytisch und zum Teil hydrolytisch dissoziiert. Ich halte es jedoch nicht für unwahrscheinlich, daß *mehrere Bindungsstufen von verschiedener Festigkeit* existieren" (*Bechhold*).

Es entspricht dies den Untersuchungen von *Pauli*, der mit *Schön* fand, daß Serumalbumin nur zu etwa 0,5% der Moleküle ionisiert, daß aber der größte Teil sehr wahrscheinlich als Zwitterionen ($^{+}NH_3\,R\,COO^{-}$) vorhanden sei. Dabei sollen Anionen und Kationen in äquivalenter Menge in das Albumin eintreten.

XII. Eiweißfällung.

Blei- und Quecksilberionen sind beide gute Eiweißfällungsmittel. Es entstehen die sogenannten Albuminate, die meist im Überschuß des Eiweißes und des Metallsalzes löslich sind (*Kestner*). Die Quecksilberalbuminate sind auch in Kochsalz löslich. Daher stammt die Annahme, daß das Quecksilber als Chlorquecksilberalbuminat zirkuliere, und deswegen werden auch subkutane Sublimatinjektionen, die sonst schmerzhafte Infiltrate erzeugen, nur mit Kochsalzzusatz ausgeführt. *Cervello* und *Varvaro* haben die Oxydationsfähigkeit solcher Albuminate an Guajakharz, Pyrogallol und Indigweiß geprüft und kamen zu dem Schluß, daß sie sich verhalten „wie die Lösungen der entsprechenden Metallsalze, was besagt, daß das Oxydationsvermögen eine unveränderte Funktion des Metalles bleibt". Es entspricht dies dem Befund von *Ley* und *Kissel*, aus dem eine wenig beständige Bindung an die Aminosäuren hervorgeht. Sublimat fällt sogar die letzten noch eiweißartigen Spaltungsprodukte, die Peptone. Es ist dies nicht auffallend, da eine Komplexverbindung vorliegt; deshalb meint auch *Kestner*, es seien „diese Fällungen vielleicht nicht Schwermetallsalzfällungen".

Nun hat schon *Melsens* eine interessante Beobachtung gemacht: „Il suffit de verser une dissolution d'iodure de potassium sur le précipité formé par l'albumine et le sublimé pour voir le liquide devenir limpide à l'instant même." Wir konnten dieses Verhalten bestätigen und fanden, daß es für Blei nicht gilt.

Tabelle XXXIV.

	ccm	ccm
Serum, verd.	10,0	10,0
$Hg(NO_3)_2$, n/10	0,5	—
$Pb(NO_3)_2$, n/10	—	0,5
	Weißer Niederschlag	Weißer Niederschlag
KJ, n/10	1,0	1,0
	Klar	Niederschlag bleibt bestehen

Offenbar reagieren die ans Eiweiß gebundenen Hg-Ionen doch mit dem KJ ähnlich, wie dies *Ley* und *Kissel* für das Glykokoll nachgewiesen haben. Es entsteht dann das fast gar nicht dissoziierte Komplexsalz, das das Eiweiß nicht fällt. Beim Blei entsteht das Komplexsalz nicht, da ein genügender Jodkaliumüberschuß nicht erreicht wird. *Dreser* hat die auflösende Wirkung der verschiedensten Substanzen auf Quecksilbereiweißniederschläge untersucht und gefunden, daß besonders KCN, $Na_2S_2O_3$ und Glykokoll stark auflösend wirken. Es sind dies also Substanzen, zu denen das Hg eine stärkere Affinität hat als zu Eiweiß.

Nun haben wir die Eiweißfällung bei verschiedener ($H^{\cdot}$) geprüft (Tabelle XXXV) und festgestellt, daß sowohl Blei- als auch Quecksilberionen in saurer Lösung nicht fällend wirken.

Tabelle XXXV.

	Sauer 0,5 ccm n Essigsäure		Amphoter		Alkalisch 0,5 ccm n NH_3	
Hühnereiweiß, verd. . . .	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Schw. Trübung		Schw. Trübung		Klar	
$Hg(NO_3)_2$, n/10	0,5	—	0,5	—	0,5	—
$Pb(NO_3)_2$, n/10	—	0,5	—	0,5	—	0,5
Fällung	—	—	+	+	±	+

Wenn Jodkalium zugesetzt wird (Tabelle XXXVI), ändert sich für das Blei nichts. Das Quecksilber aber, also das Komplexsalz, fällt nur in saurer Lösung.

Das Blei verhält sich aber im Prinzip ganz gleich; denn wenn wir zu 0,5 ccm n/100 $Pb(NO_3)_2$ 4,0 ccm n/1 KJ, also einen 100fachen Überschuß zugeben, die noch schwach gelbliche Lösung filtrieren, wirkt das Filtrat in saurer Lösung auch eiweißfällend.

Jodquecksilberkalium verhält sich also wie die anderen komplexen Schwermetallsalze, wie z. B. Ferrocyankalium, die gute Eiweißfällungs-

Tabelle XXXVI.

	Sauer		Amphoter		Alkalisch	
	0,5 ccm n Essigsäure				0,5 ccm n NH_3	
Hühnereiweiß, verd. . . .	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Schw. Trübung		Schw. Trübung		Klar	
KJ, n/10	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
$Hg(NO_3)_2$, n/10	0,5	—	0,5	—	0,5	—
$Pb(NO_3)_2$, n/10	—	0,5	—	0,5	—	0,5
Fällung	+	—	—	+	—	+

mittel, gute Alkaloidreagenzien sind. Über den Mechanismus der Eiweißfällung gehen die Ansichten der Autoren auseinander. So wird selbst von autoritativer Seite die Ansicht vertreten, die Fällung durch Ferrocyankalium sei durch Ferriionen bedingt, da das Komplexsalz in saurer Lösung nicht beständig sei. Ein einfacher Versuch beweist das Gegenteil. Fällt man nämlich einige Kubikzentimeter Serum einesteils mit $FeCl_3$ und andernteils mit Ferrocyankalium und einigen Tropfen Essigsäure und gibt nun zu beiden einen Tropfen Ammonsulfid, so tritt im ersten Falle starke Schwärzung auf, im zweiten aber nicht. Dabei ist die Sulfidbildung nicht etwa durch die Säure verhindert; denn ein Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure zum Eiweißniederschlag durch Ferrichlorid verhindert die Schwarzfärbung nicht.

Ferner müßte Ferricyankalium, wenn die Fällung durch Ferriionen bedingt wäre, mindestens ebenso stark eiweißfällend wirken wie Ferrocyankalium, selbst wenn wir annehmen, daß nach Zerfall des Komplexions sämtliche Ferroionen in Ferriionen umgewandelt werden. (Zu der Annahme, daß das Ferricyankalium in saurer Lösung beständiger sei als das Ferrocyankalium, liegt keine Ursache vor.) Die folgende Tabelle beweist, daß Ferrocyankalium stärker fällt als Ferricyankalium, was übrigens zu erwarten war, da es ein vierwertiges Anion enthält, Ferrocyankalium aber ein nur dreiwertiges.

Tabelle XXXVII.

	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm
Serum	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Essigsäure, m/1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
$K_4(FeCN_6)$, m/50	0,1	0,25	0,5	—	—	—
$K_3(FeCN_6)$, m/50	—	—	—	0,1	0,25	0,5
Fällung	+	+	++	(±)	±	±

Die Eiweißfällung wird also durch die komplexe Verbindung selbst bedingt, und zwar, da sie nur in saurer Lösung auftritt, offenbar durch die entsprechende Säure, also die Ferrocyanwasserstoffsäure.

XIII. Einfluß der Anionen und Kationen auf das Fällungsoptimum des Caseins.

Michaelis und *v. Szent-Györgyi* haben seinerzeit den Einfluß der Salze auf das Fällungsoptimum des Caseins studiert. Dieses liegt normalerweise zwischen einem p_H von 4,4 bis 4,7. Die Kationen verschieben nun dieses Optimum nach der alkalischen Seite, und zwar die Schwermetalle ganz besonders stark. Die Anionen aber verschieben das Optimum nach der sauren Seite. Ist der Einfluß des Anions und des Kations gleich stark, so wird das Fällungsoptimum nicht verschoben, so z. B. beim Natriumacetat, das sich daher als Pufferlösung mit Essigsäure für diese Versuche besonders eignet. (Bei unseren Versuchen wurde genau nach den Vorschriften von *Michaelis* und *v. Szent-Györgyi* verfahren, in dem 1 g Casein (nach *Hammarsten*) in 25 ccm n 1 Natriumacetat gelöst und das Ganze auf 250 ccm aufgefüllt wurde. Zu je 9 ccm Essigsäure von verschiedener Konzentration werden 1 ccm Salzlösung zugegeben und 1 ccm dieser Natriumacetatcaseinlösung. Das Resultat der Fällung wird in Form einer Kurve aufgeschrieben.)

Wir studierten den Einfluß verschiedener Schwermetalle (Tabelle XXXVIII und XXXIX). Damit vom Einfluß des Anions abgesehen werden könne, wurden hierzu nur Nitrate und Sulfate ver-

Tabelle XXXVIII.

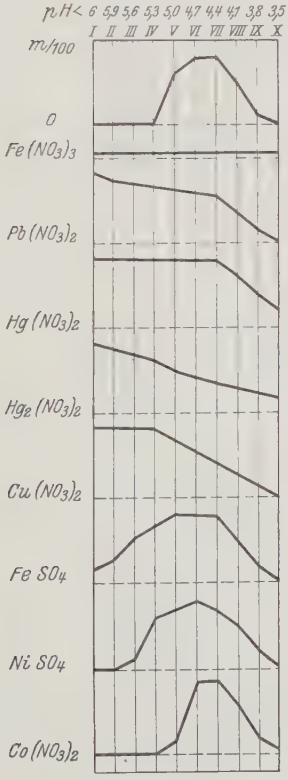
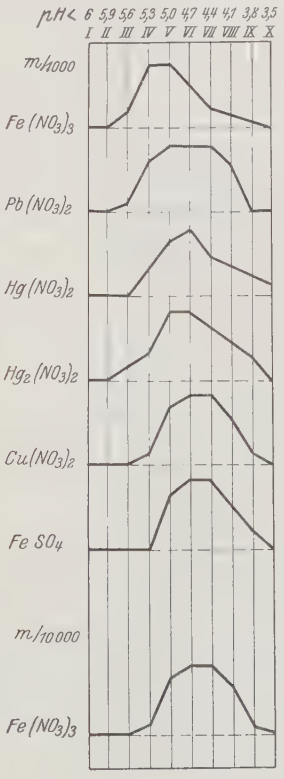


Tabelle XXXIX.



wendet, da diese Anionen annähernd gleich stark wirken, wie dies *Michaelis* und *v. Szent-Györgyi* nachgewiesen haben. Es zeigt sich, daß das Fe^{III}-Ion bei weitem am stärksten wirkt; denn noch bei einer m/1000 Konzentration verschiebt es das Fällungsoptimum des Caseins auf p_H 5,3 bis 5,0. Aber auch das Ferroion erweist sich als nicht so wirkungslos, wie *Starkenstein* meint (dabei war die $FeSO_4$-Lösung ganz frisch hergestellt worden, so daß eine Umwandlung in Ferrisalz nicht in Betracht kommt). Sein Einfluß ist immerhin noch größer als der des Nickels und des Cobalts. Wenn man die Schwermetalle nach dem Grade ihrer Wirkung ordnet, erhält man folgende Reihenfolge:

$$Fe^{III} > Hg^{I} > Pb = Hg^{II} > Cu > Fe^{II} > Ni > Co.$$

Fällt das Ferrocyankalium als Anion, so muß es das Fällungsoptimum des Caseins nach der sauren Seite verschieben, wie das unsere Versuche zeigen (Tabelle XL). Es zeigt sich übrigens, daß der Einfluß des Ferricyankaliums auf das Fällungsoptimum fast genau der gleiche ist. Das Rhodan, das wir zum Vergleich herangezogen haben, hat bedeutend geringeren Einfluß. Bei einer m/1000 Konzentration ist es schon wirkungslos, während Ferro- und Ferricyankalium noch eine sehr deutliche Verschiebung bewirken. *Michaelis* und *v. Szent-Györgyi* fanden, daß Sulfosalicylsäure stärker wirkt als Rhodan, und Eosin noch bedeutend stärker.

Tabelle XL.

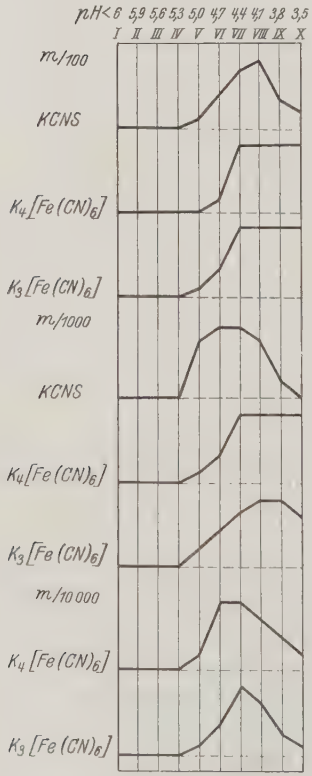
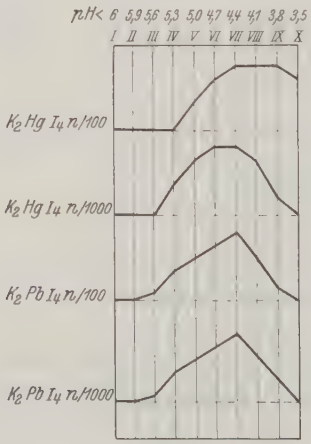


Tabelle XLI.



Um den Einfluß des Jodquecksilberkaliums und des Jodbleikaliums auf die Caseinfällung zu studieren, stellten wir die Lösungen in der Weise her, daß wir zu 1 Volumen Nitrat 2 Volumina äquimolare KJ-Lösung gaben. Die m/100 Lösung des Quecksilbersalzes war schwach rötlich gefärbt, aus derjenigen des Bleisalzes fielen allmählich reichlich goldgelbe Kristalle aus. Beide Lösungen wurden filtriert. Die m/1000 Lösungen beider Salze waren klar. Aus Tabelle XLI geht hervor, daß Jodquecksilberkalium das Fällungsoptimum des Caseins weniger stark nach der sauren Seite verschiebt als Ferro- und Ferricyankalium, aber stärker als Rhodankalium. Die Wirkung der entsprechenden Bleisalzlösungen ist fast gleich Null. Nur ein kleiner Teil des Bleies ist als komplexes PbJ_4-Ion vorhanden, im übrigen ist aber auch PbJ_2 in Lösung, und die Pb-Ionen wirken entgegengesetzt. So hebt sich der Einfluß der PbJ_4-Ionen, die das Fällungsoptimum nach der alkalischen Seite verschieben, und derjenige der Pb-Ionen, die es nach der sauren Seite verschieben, auf.

Die Jodkaliumkomplexsalze wirken als Anionen eiweißfällend. Sie fällen das Eiweiß nur in saurer Reaktion und verschieben das Fällungsoptimum des Caseins nach der alkalischen Seite, und zwar stärker als Rhodankalium, aber schwächer als Ferro- und Ferricyankalium.

XIV. Dialyseversuche.

Da Blei und Quecksilber durch Jodkalium mobilisiert werden, müßte es von vornherein nicht unwahrscheinlich erscheinen, daß diese Verhältnisse durch Ultrafiltration quantitativ erfaßt werden könnten, um so mehr als *Eisner* angibt, daß ein Zusatz von Jodkalium zu Serum und Bleisalzen die Dialyse des Bleies ganz erheblich fördere. Er fand, daß zum Serum zugesetztes Blei nur in Spuren dialysiere, was später von *Behrens* und *Pachur* bestätigt wurde.

Für unsere Ultrafiltrationsversuche, die wir bei Überdruck von 4 Atm. N_2 vornahmen, gelang es uns aber nicht, diejenige Filterdichte zu finden, die Blei- und Quecksilber-Ionen durchgelassen hätte, ohne gleichzeitig für Eiweiß durchgängig zu sein. Vielleicht, daß es bei feinerer Abstufung der Verdünnungen des Kollodiums in Eisessig gelungen wäre; doch gingen wir bald zur Dialyse über.

Wir dialysierten je 30 ccm Serum durch Pergamentpapierhülsen gegen 150 ccm destilliertes H_2O. Zum Serum gaben wir einmal 1,5 ccm n/10 Nitrat und ein anderes Mal noch den 20fachen Jodkaliumüberschuß dazu. Das Resultat war überraschend; denn in allen vier Fällen war die Ammonsulfidreaktion im Dialysat nach 24 und nach 48 Stunden negativ. Da in 2,0 ccm schon 50 γ Hg und sogar 10 γ Pb nachgewiesen werden können (s. Tabelle VI), haben also von den zugesetzten 15 mg des Metalls keine 4 mg Hg und nicht 1,0 mg Pb dialysiert. Wir dehnten

nun die Dialyse auf 200 Stunden aus, und da die Ammonsulfidreaktion noch immer negativ war, dampften wir die Dialysate auf dem Wasserbade ein, rauchten einige Male mit konzentrierter Salpetersäure ab und nahmen den Rückstand dann mit 5 ccm verdünnter Salpetersäure auf. Nun konnten wir in allen vier Fällen eine schwache Sulfidreaktion nachweisen [die hellgelbe Lösung wurde nach dem Zusatz eines Tropfens $(NH_4)_2S$ bräunlich]. Es sind also in allen vier Fällen nur sehr geringe Spuren von Metall durch die Dialysiermembran durchgetreten, und wenn das Jodkalium von irgendwelchem Einfluß gewesen wäre, so hätte dies zum mindesten im Eindampfungsrückstand sehr deutlich zum Ausdruck kommen müssen.

Da nun *Eisners* Befund, der schon nach dem Zusatz der äquivalenten Jodkaliummenge eine beträchtliche Förderung der Bleidialyse gesehen haben will, so sehr verschieden ist, setzten wir genau den gleichen Versuch an: 30 ccm Serum + 3,0 ccm m/10 Pb-Acetat + 0,6 ccm KJ m/1. Aber auch in diesem Falle war die Ammonsulfidreaktion nach 24, 48 und 200 Stunden negativ und im Eindampfungsrückstand schwach positiv. Trotz mehrfacher Wiederholung der Versuche konnten wir *Eisners* Befund nicht bestätigen.

Tabelle XLII.

	30 ccm Serum, dialysiert gegen 150 ccm H_2O dest. $(NH_4)_2S$-Reaktion im Dialysat nach			
	24 Std.	48 Std.	200 Std.	im Eindampfungs-Rückstand
$Pb(NO_3)_2$ n/10, 1,5 ccm .	—	—	—	Schwach +
$Pb(NO_3)_2$ n/10, 1,5 ccm . KJ n, 3,0 ccm	—	—	—	Schwach +
$Hg(NO_3)_2$ n/10, 1,5 ccm .	—	—	—	Schwach +
$Hg(NO_3)_2$ n/10, 1,5 ccm . KJ n, 3,0 ccm	—	—	—	Schwach +
$Hg(CH_3COO)_2$ n/10, 3,0 ccm KJ n, 0,6 ccm	—	—	—	Schwach +

Blei- und Quecksilbersalze, die zum Serum zugesetzt werden, gehen nur in ganz geringen Spuren durch die Dialysiermembran hindurch. Jodkaliumzusatz fördert die Dialyse selbst in starkem (20fachem) Überschuß nicht.

XV. Gärungsversuche.

Zum Schluß lag es nahe, die Giftigkeit der Blei- und Quecksilbersalze an einem einfachen biologischen Testobjekt zu vergleichen. Als solches wählten wir die Hefe; denn „Hefezellen sind gegen kurzdauernde Einwirkung von Giften ziemlich unempfindlich ... Man hat also in

den Hefezellen ein Mittel, intensive Zellgifte zu erkennen" (*Kobert*). — *Eisner* hat seinerzeit Gärungsversuche mit Bleisalzen ausgeführt und daraus geschlossen, daß „Zusatz von Jodid oder von Chlorid das an sich sehr wirksame Blei entgiften kann".

Wir haben entsprechende Versuche ausgeführt. Dabei benutzten auch wir eine 10%ige Lösung gewaschener Hefe und eine 30%ige Glucoselösung. Die Salzlösungen wurden zur Hefeaufschwemmung im Reagenzglas zugesetzt und gut durchmischt, dann wurde die Glucose zugesetzt und nach abermaligem Mischen das Ganze in die Gärungsröhrchen eingefüllt. Zu jeder Versuchsreihe wurden zwei Röhrchen mit destilliertem Wasser zugegeben. Da solche Versuche immer ziemlich große Schwankungen aufweisen, wurden anfänglich je drei, in den weiteren Versuchen je zwei Röhrchen gleichen Inhalts miteinander verglichen.

Der erste Gärungsversuch beweist, daß 1 ccm n/100 Blei- und Quecksilbernitrat die CO_2-Entwicklung vollkommen hemmen; daß hingegen $^1/_4$ ccm n/10 KJ auf die Gärung anregend wirkt. Es ist dies nichts Absonderliches. Auch minimale Sublimatmengen (1 : 700000) regen die Hefegärung an (*Schade*). Und auch die Anionen können diese Wirkung zeigen, so SO_4 und PO_4 (*Spiro*). Die anregende Wirkung läßt sich im zweiten Versuch bei der fünffachen Menge (also 1 ccm n/10 KJ) nicht mehr nachweisen, scheint aber im fünften Versuch bei gleicher Menge dort angedeutet.

Die starke Wirkung der Blei- und Quecksilbernitrate wird im ersten Versuch durch KJ-Zusatz nicht aufgehoben, was uns nicht wundert, da der KJ-Überschuß nicht einmal genügt zur vollständigen Bildung des Quecksilberkomplexsalzes. Im zweiten Gärungsversuch hemmt $^1/_2$ ccm der n/1000 Nitrate gar nicht. Der KJ-Zusatz scheint beim Pb anregend zu wirken, was wohl durch eine teilweise Ausfällung als PbJ_2 bedingt ist, wobei das noch übrige KJ dann anregend wirkt. Das ist es, was *Eisner* als Entgiftung durch Zusatz von Jodid bezeichnet, was wohl nicht der richtige Ausdruck ist. Im übrigen stimmen wir mit ihm überein, daß ein Urteil über die Giftigkeit des Kaliumbleijodids im Hefeversuch nicht gebildet werden kann, da der erforderliche Jodidüberschuß schon zu toxisch wirken muß. Was wir aus den Versuchen weiter schließen können, ist, daß das $Hg(NO_3)_2$ bedeutend giftiger ist als das $Pb(NO_3)_2$, und zwar mindestens fünfmal giftiger; ferner, daß das Quecksilberkaliumjodid, das im zweiten bis fünften Versuch sicher vollkommen gebildet ist, gar nicht weniger giftig ist als das Nitrat. Wahrscheinlich ist das Komplexsalz sogar giftiger; denn der zu dessen Bildung nicht verbrauchte KJ-Rest muß anregend wirken, und auch diese Wirkung wird durch das K_2HgJ_4 neutralisiert.

Tabelle XLIII.

1. Gärungsversuch.

$Pb(NO_3)_2$ n/100 1,0 ccm; $Hg(NO_3)_2$ n/100 1,0 ccm;
KJ n/10 0,2 ccm.

Nach:	15′	20′	25′	30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′
H_2O	0,5	1,0	1,6	2,2	3,0	3,4	4,0	4,4	4,8	5,0
	1,0	1,2	2,6	3,4	4,0	4,6	5,0	—	—	—
	0,5	0,8	2,4	3,0	3,6	4,0	4,4	4,8	5,0	—
$Pb(NO_3)_2$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$Hg(NO_3)_2$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KJ	1,2	2,6	3,2	3,8	4,4	5,0	—	—	—	—
	0,5	2,0	3,0	4,0	4,6	5,0	—	—	—	—
	1,2	2,8	3,6	4,6	5,0	—	—	—	—	—
$Pb(NO_3)_2$ KJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$Hg(NO_3)_2$KJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle XLIV.

2. Gärungsversuch.

$Pb(NO_3)_2$ n/1000 0,5 ccm; $Hg(NO_3)_2$ n/1000 0,5 ccm;
KJ n/10 1,0 ccm.

Nach:	15′	20′	25′	30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′
H_2O	0,4	1,0	2,0	3,0	4,0	4,6	5,0	—	—	—
	0,2	0,8	2,0	2,8	3,4	3,8	4,2	4,6	5,0	—
	0,2	0,6	2,0	3,0	4,0	4,6	5,0	—	—	—
$Pb(NO_3)_2$	0,2	0,8	1,8	2,6	3,4	4,0	4,4	4,6	5,0	—
	0,4	0,8	1,8	2,8	3,6	4,2	5,0	—	—	—
	0,2	0,8	2,0	3,0	3,8	4,4	5,0	—	—	—
$Hg(NO_3)_2$	0,2	0,4	1,2	2,2	3,2	3,8	4,4	5,0	—	—
	0,2	0,5	1,2	2,2	2,8	3,6	4,0	4,6	5,0	—
	Spur	0,2	1,0	2,2	3,2	4,0	4,6	5,0	—	—
KJ	0,4	0,6	1,6	2,4	3,2	3,6	4,2	4,4	4,8	5,0
	0,2	0,4	1,0	1,8	2,8	3,4	4,0	4,4	4,8	5,0
	0,4	0,8	1,8	3,0	3,6	4,4	4,8	5,0	—	—
$Pb(NO_3)_2 + KJ$	0,5	1,0	2,2	3,4	4,2	5,0	—	—	—	—
	0,8	1,6	3,0	4,2	5,0	—	—	—	—	—
	0,4	0,6	1,6	2,6	3,4	4,0	4,6	5,0	—	—
$Hg(NO_3)_2 + KJ$	0,4	0,5	1,2	2,2	2,8	3,6	4,0	4,4	5,0	—
	0,2	0,4	1,0	2,0	2,6	3,4	4,0	4,4	5,0	—
	0,4	0,6	1,2	2,2	3,2	3,8	4,4	5,0	—	—

Tabelle XLV.

3. Gärungsversuch.

$Pb(NO_3)_2$ n/500 1,0 ccm; $Hg(NO_3)_2$ n/500 1,0 ccm; KJ n/10 1,0 ccm; Glykokoll etwa 7% 1,0 ccm; $Na_2S_2O_3$ 1/100 ges. 0,5 ccm.

Nach:	15′	20′	25′	30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′
H_2O	0,2	0,4	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,8	4,0	4,2
	0,1	0,2	0,2	0,4	1,0	1,6	2,2	2,8	3,0	3,4
$Pb(NO_3)_2$	0,2	0,4	1,0	1,4	2,2	2,8	3,2	4,0	4,2	4,4
	Spur	0,4	0,8	1,2	1,8	2,4	2,8	3,5	3,6	4,0
$Hg(NO_3)_2$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$Pb(NO_3)_2$ + KJ	0,2	0,4	1,0	1,2	1,8	2,4	3,0	3,8	4,0	4,4
	0,2	0,4	0,8	1,0	1,6	2,0	2,5	3,2	3,4	3,8
$Hg(NO_3)_2$ + KJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$Pb(NO_3)_2$ + Glykokoll	0,2	0,5	1,0	1,4	2,0	2,4	2,8	3,6	3,8	4,0
	0,2	0,5	1,4	2,0	2,8	3,4	4,0	4,6	4,8	5,0
$Hg(NO_3)_2$ + Glykokoll	0	0	0	0	Spur	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4
	Spur	0,2	0,2	0,4	0,4	0,6	0,8	1,0	1,0	1,2
$Pb(NO_3)_2$ + $Na_2S_2O_3$	0,2	0,5	0,8	1,0	1,4	1,8	2,2	2,8	3,0	3,4
	0,2	0,8	1,2	1,6	2,4	3,0	3,5	4,2	4,4	4,8
$Hg(NO_3)_2$ + $Na_2S_2O_3$	0,2	0,5	0,6	0,8	1,0	1,2	1,5	2,0	2,2	2,4
	0,2	0,6	0,8	1,0	1,4	1,8	2,2	2,8	3,0	3,5

Tabelle XLVI.

4. Gärungsversuch.

$Pb(NO_3)_2$ n/200 0,5 ccm; $Hg(NO_3)_2$ n/500 0,5 ccm; KJ n/10 1,0 ccm; Glykokoll etwa 7% 1,0 ccm; Glucons. Natrium 1,0 ccm.

Nach:	15′	20′	25′	30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′
H_2O	0,1	0,2	0,5	1,2	1,8	2,2	2,8	3,2	3,6	4,0
	0,1	0,2	0,6	1,4	2,0	2,6	3,2	3,8	4,2	4,6
$Pb(NO_3)_2$	0,1	0,2	0,5	1,0	1,6	2,0	2,8	3,4	4,2	4,8
	0,2	0,4	0,8	1,8	2,6	3,4	4,2	4,6	5,0	—
$Hg(NO_3)_2$	0	0	0,2	0,6	1,2	1,8	2,4	3,2	3,6	4,2
	0	0	0,2	0,8	1,4	1,8	2,6	3,2	3,8	4,4
$Pb(NO_3)_2$ + KJ	0,2	0,4	1,0	2,2	3,2	3,8	4,2	5,0	—	—
	0,4	0,6	1,2	2,4	3,4	4,0	4,6	5,0	—	—
$Hg(NO_3)_2$ + KJ	0	0,2	0,5	1,0	1,6	2,2	3,0	3,4	3,8	4,4
	0	0,2	0,5	1,2	2,0	2,6	3,2	3,6	4,0	4,4
$Pb(NO_3)_2$ + Glykokoll	0,2	0,5	1,0	2,2	3,0	3,6	4,2	4,6	5,0	—
	0	0,2	1,2	2,8	3,8	4,4	5,0	—	—	—
$Hg(NO_3)_2$ + Glykokoll	0	0,2	0,6	1,6	2,4	3,0	3,6	4,0	4,6	5,0
	0	0,2	1,0	2,0	3,0	3,6	4,2	4,8	5,0	—
$Pb(NO_3)_2$ + glucons. Na	0,2	0,8	2,2	3,6	4,4	4,8	5,0	—	—	—
	0,2	0,5	1,2	2,8	3,8	4,4	4,8	5,0	—	—
$Hg(NO_3)_2$ + glucons. Na	0,1	0,4	1,0	2,0	2,8	3,2	4,0	4,6	5,0	—
	0,1	0,4	0,8	1,4	2,0	2,6	3,2	3,6	4,2	4,6

Tabelle XLVII. 5. Gärungsversuch.

$Pb(NO_3)_2$ n/200, 1,0 ccm; $Hg(NO_3)_2$ n/700, 1,0 ccm; KJ n/10, 1,0 ccm; Glykokoll etwa 7 %, 1,0 ccm; gluconsaures Na 1,0 ccm.

Nach:	15′	20′	25′	30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′
H_2O	0,5	1,0	1,6	2,4	3,0	3,8	4,2	4,6	5,0	—
	0,2	0,4	1,0	1,8	2,4	3,0	3,4	3,8	4,2	4,6
$Pb(NO_3)_2$	0,2	0,8	2,0	3,0	3,6	4,2	4,8	5,0	—	—
	0,4	1,0	2,0	2,8	3,4	4,0	4,6	5,0	—	—
$Hg(NO_3)_2$	0	0,2	0,5	1,0	1,8	2,2	2,8	3,2	4,0	4,4
	0	0,2	0,4	0,8	1,6	1,8	2,0	2,6	3,0	3,6
KJ	0,4	1,0	2,0	2,8	3,2	4,0	4,4	4,8	—	—
	0,6	1,4	2,2	3,0	3,6	4,2	4,8	5,0	—	—
$Pb(NO_3)_2 + KJ$	0,2	0,6	1,2	2,0	2,6	3,2	4,2	4,4	4,6	5,0
	0,6	1,0	1,8	2,6	3,2	4,0	4,4	4,8	—	—
$Hg(NO_3)_2 + KJ$	0	0,2	0,4	0,8	1,0	1,4	2,0	2,2	2,4	3,6
	0	0,2	0,4	0,8	1,0	1,4	1,8	2,2	2,8	3,2
Glykokoll	0,4	1,2	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,0	—	—
	1,0	1,6	2,8	3,6	4,0	4,8	—	—	—	—
$Pb(NO_3)_2 +$ Glykokoll	0,6	1,2	2,4	3,4	4,0	4,6	5,0	—	—	—
	0,8	1,6	2,8	3,6	4,2	4,8	—	—	—	—
$Hg(NO_3)_2 +$ Glykokoll	0,4	1,0	2,0	2,6	3,0	3,6	4,2	4,4	5,0	—
	0,2	0,6	1,4	2,2	2,6	3,4	3,8	4,0	4,6	5,0
Glucons. Na	1,2	2,0	3,4	4,2	5,0	—	—	—	—	—
	0,4	1,0	2,2	3,2	4,0	4,6	—	—	—	—
$Pb(NO_3)_2 +$ glucons. Na	1,0	1,8	2,2	3,0	3,6	4,6	5,0	—	—	—
	1,0	2,0	3,2	4,0	4,6	5,0	—	—	—	—
$Hg(NO_3)_2 +$ glucons. Na	0,2	0,5	1,0	1,2	1,4	2,0	2,4	2,8	3,4	4,0
	0,2	0,6	1,0	1,4	2,0	2,8	3,4	3,8	4,4	5,0

Außerdem wurde im dritten Gärungsversuch eine Entgiftung durch $Na_2S_2O_3$ zu erfassen versucht. Aber diese ist für Bleiionen nicht deutlich, und von den Quecksilberionen, wo der Erfolg sehr groß zu sein scheint, ist ein Teil als Sulfid ausgefallen. Wir können also über die Giftigkeit des Komplexsalzes nichts aussagen. Im dritten, vierten und fünften Versuch wurde die Wirkung eines Glykokollzusatzes studiert. In allen Versuchen zeigt sich sehr deutliche Förderung, die beim Hg immer größer ist als beim Pb, was wohl mit der stärkeren Affinität der Quecksilberionen zum Glykokoll zusammenhängt. Aber alleiniger Glykokollzusatz (s. fünfter Versuch) fördert die CO_2-Bildung recht stark. Weitgehende Schlüsse sind also sicher nicht gestattet, und dasselbe gilt für die Wirkung des gluconsauren Natriums.

Im Hefegärungsversuch erweist sich $Hg(NO_3)_2$ viel giftiger als $Pb(NO_3)_2$. Das Kaliumquecksilberjodid ist durchaus nicht weniger giftig als das Nitrat, wahrscheinlich sogar giftiger. Über das Kaliumbleijodid läßt sich nichts Sicheres aussagen, da zu dessen Bildung ein so hoher Jodkaliumüberschuß notwendig ist, daß dieser schon an und für sich auf die Gärung der Hefe stark hemmend wirken muß.

XVI. Zusammenfassung.

1. Die Komplexaffinität der Quecksilberionen zum Jodkalium ist bedeutend größer als die der Bleiionen. Die Fällungszone ist für das Quecksilber sehr schmal, für das Blei hingegen sehr breit.

2. Auch die Komplexaffinität zum $Na_2S_2O_3$ ist für die Quecksilberionen größer.

3. Die Affinität der Quecksilberionen zum Schwefel ist größer als die der Bleiionen. (Mit Ammonsulfid lassen sich die Quecksilberionen allerdings wegen Sulfosalzbildung nicht in so starker Verdünnung nachweisen wie die Bleiionen.)

4. Mit dem Cystein überwiegt die Quecksilbersulfid- gegenüber der Bleisulfidbildung, also ist die Affinität des Quecksilbers zur SH-Gruppe größer als die des Bleies. Mit den Eiweißkörpern aber überwiegt umgekehrt die Bleisulfid- gegenüber der Quecksilbersulfidbildung. Hier kommt als konkurrierende Affinität noch die des Quecksilbers zu den im Eiweiß gegenüber den SH-Gruppen weit überwiegenden NH_2-Gruppen in Betracht.

5. Beim Serum liegen besondere Verhältnisse vor. Die Bleisulfidbildung mit den Eiweißkörpern ist hier schwächer als die Quecksilbersulfidbildung, aber auch schwächer als die Bleisulfidbildung mit Eierklar, mit Eieralbumin- und mit Serumalbuminlösung. Mit diesen ist die Quecksilbersulfidbildung ungefähr gleich stark wie mit Serum, und schwächer als die Bleisulfidbildung. Im Serum ist die Bleisulfidbildung also gehemmt.

6. Im Serum ist auch die Ammonsulfidreaktion des Bleies stark gehemmt, während im Eierklar keine Hemmung nachweisbar ist. Ein Teil des Bleies muß also im Serum in Form einer besonderen, weniger reaktionsfähigen Verbindung vorhanden sein. Da diese Bleiinaktivierungsfähigkeit des Serums sehr ausgesprochen ist, und da die bei der Bleivergiftung zirkulierenden Bleimengen sehr klein sind, können wir annehmen, daß sich das gesamte im Serum befindliche Blei in dieser wenig aktiven Form vorfindet.

7. Diese hemmende Eigenschaft ist weder in dem mit Ammonsulfat, noch in dem mit Trichloressigsäure enteiweißten Serum nachweisbar.

8. Durch Zusatz von Carbonat und Phosphat zum Eierklar erhält dieses die Bleiinaktivierungsfähigkeit nicht, ebensowenig durch Zusatz von Glucose; doch sollen daraus keine weiteren Schlüsse gezogen werden.

9. Mit Äther ausgeschütteltes Serum behält die Bleiinaktivierungsfähigkeit bei.

10. Jodkaliumkomplexsalzbildung hemmt die Reaktionsfähigkeit der Quecksilbersalze etwas stärker als die der Bleisalze. Der Einfluß ist jedoch so gering, daß er nur in der Sulfidbildung mit $Na_2S_2O_3$ zum Ausdruck kommt, nicht aber in der Ammonsulfidreaktion.

11. Die Affinität des Quecksilbers zur NH_2-Gruppe ist zwar stärker als die des Bleies, aber die Affinität des Quecksilbers zum Jod überwiegt so stark, daß sich Quecksilberjodid in Glykokoll schlechter löst als Bleijodid und daß Jodkalium die Bindung des Quecksilbers an die NH_2-Gruppe zerstört.

12. Die Affinität des Bleies zur Hydroxylgruppe ist viel größer als die des Quecksilbers.

13. Im Serum gehen Blei- und Quecksilbersalze ziemlich stark in Lösung. Ein Unterschied zwischen beiden läßt sich nicht feststellen.

14. Die Jodkaliumkomplexsalze wirken als Anionen eiweißfällend. Sie fällen Eiweiß nur in saurer Lösung, genau wie Ferrocyankalium, und verschieben das Fällungsoptimum des Caseins nach der alkalischen Seite, und zwar stärker als das Rhodankalium, aber weniger stark als Ferro- und Ferricyankalium.

Der Vergleich der Wirkung verschiedener Schwermetalle auf das Fällungsoptimum des Caseins ergibt in der Stärke der Verschiebung nach der sauren Seite folgende Reihenfolge:

$$Fe^{III} > Hg^{I} > Pb = Hg^{II} > Cu > Fe > Ni > Co^{1}.$$

15. Blei- und Quecksilbersalze, die zum Serum zugegeben werden, gehen nur in ganz geringen Spuren durch die Dialysiermembran hin-

[1] Blei und Quecksilber (II) wirken annähernd gleich stark.

durch. Jodkaliumzusatz fördert die Dialyse selbst in starkem Überschuß nicht.

16. Im Hefegärungsversuch erweist sich $Hg(NO_3)_2$ viel giftiger als $Pb(NO_3)_2$. Kaliumquecksilberjodid ist durchaus nicht weniger giftig als das Nitrat, wahrscheinlich sogar giftiger. Über das Kaliumbleijodid läßt sich nichts Sicheres aussagen, da zu dessen Bildung ein so hoher Jodkaliumüberschuß notwendig ist, daß dieser schon stark hemmend wirken müßte.

Der Unterschied in der Reaktion des blei- und des quecksilbervergifteten Organismus auf Jodkaliumverabreichung ist nunmehr ohne weiteres verständlich. Das in den Depots befindliche Quecksilber wird durch Jodkalium, dank seiner bedeutend stärkeren Affinität zu diesem, viel stärker in Lösung gebracht als das Blei. Auch das an die NH_2-Gruppe des Eiweißes gebundene Quecksilber wird durch Jodkalium aus seiner Bindung an das Eiweiß befreit. Dabei ist das komplexe Salz wenigstens im Hefegärungsversuch zum mindesten ebenso giftig wie die einfachen Quecksilbersalze. Der Organismus wird also unter der Einwirkung des Jodkaliums mit relativ großen Quecksilbermengen überschüttet. Damit sind *Garcias* Resultate erklärt und die Vorsicht der meisten Autoren in der Empfehlung des Jodkaliums für die Therapie der chronischen Quecksilbervergiftung gut verständlich. Es dürfte sich also wohl empfehlen, das Jodkalium aus der Therapie der chronischen Quecksilbervergiftung gänzlich zu verbannen. Statt dessen könnten etwa Versuche mit thioessigsaurem Strontium gemacht werden, mit dem *Hesse* im Tierversuch sehr gute Erfolge gehabt hat. (Es handelt sich um Umwandlung in das wenig lösliche, somit auch wenig giftige Quecksilbersulfid.)

Das Blei hingegen wird durch Jodkalium nur in ganz geringer Menge mobilisiert. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Metallen besteht eben darin, daß Quecksilbersalze durch Jodkalium sehr leicht gelöst werden. Die Fällungszone ist hier außerordentlich schmal, während sie für das Blei sehr breit ist. Die in Lösung gehende Bleimenge ist also immer außerordentlich gering. Da das Blei im Serum in einer wenig reaktionsfähigen Verbindung zirkuliert und die Reaktionsfähigkeit durch Jodkalium nicht merklich erhöht wird, ist es begreiflich, daß Jodkalium die Ausscheidung des Bleies fördert, ohne den Organismus im allgemeinen zu gefährden. Wenn aber von einigen Autoren über das Auftreten akuter Vergiftungssymptome bei chronisch Bleivergifteten nach Jodkaliumverabreichung berichtet wird, so muß die Gefahr bei der Quecksilbervergiftung unverhältnismäßig viel größer sein. Die geringe Reaktionsfähigkeit im Serum dürfte auch die Erklärung dafür sein, warum *Hesse* bei Bleivergiftung mit thioessigsaurem Strontium keinen Erfolg sah.

Literatur.

Abegg, Handb. d. anorg. Chem. — *Anton*, Klin. Wochenschr. **6**, 1498, 1927. — *Vinzenz Arnold*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 300, 1911. — *Derselbe*, ebendaselbst **70**, 314, 1911. — *Aub*, *Fairhall*, *Minot* and *Reznikoff*, Journ. Amer. Med. Ass. **83**, 588, 1924. — *H. Bechhold*, diese Zeitschr. **199**, 450, 1928. — *Behrend Behrens*, Arch. f exper. Pathol. **109**, 332, 1925. — *Behrens* und *Anton*, ebendaselbst **128**, 105, 1928. — *Behrens* und *Pachur*, ebendaselbst **122**, 319, 1927. — *Bell*, Lancet **206**, 267, 1924. — *Bischoff* and *Maxwell*, Journ. of biol. Chem. — *Brooks*, Biochem. Journ. **21**, 766, 1927. — *Cervello* und *Varvaro*, Arch. f. exper. Pathol. **70**, 369, 1912. — *Dennie* and *Bride*, Journ. Amer. Med. Ass. **83**, Nr. 26, 1924. — *Dessaigues*, Ann. d. Chem. **82**, 235, 1852. — *Zacharias Dische*, diese Zeitschr. **201**, 74, 1928. — *Dreser*, Arch. f. exper. Pathol. **82**, 456, 1893. — *Eisner*, ebendaselbst **102**, H. 5/6, 1924. — *Garcia*, ebendaselbst **134**, 142, 1928. — *Max Hausmann*, diese Zeitschr. **58**, 65, 1914. — *Erich Hesse*, Arch. f. exper. Pathol. **117**, 266, 1926. — *Derselbe*, ebendaselbst **122**, 354, 1927. — *E. Heymann* und *Fr. Oppenheimer*, diese Zeitschr. **199**, 468, 1928. — *F. G. Hopkins*, Lancet **204**, 1251, 1923. — *Horsford*, Ann. d. Chem. **60**, 1, 1864. — *Kamm*, Experimentelle Beiträge zur Therapie der Bleivergiftung, Diss. Frankfurt, 1927. — *Kestner*, Chemie der Eiweißkörper, 1925. — *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen, 1893. — *Legge* und *Goadby*, Bleivergiftung und Bleiaufnahme, 1922. — *Ley* und *Kissel*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 1357, 1899. — *Lomholt*, Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. **18**, 1928. — *Lomholt* und *Christiansen*, diese Zeitschr. **81**, 376, 1917. — *Melsens*, Ann. chim. et phys., série 3, **26**, 1849. — *Otto Meyerhof*, Pflügers Arch. **199**, 531, 1923. — *Michaelis* und *v. Szent-Györgyi*, diese Zeitschr. **103**, 178, 1920. — *Neuberg* und *Rewald*, Biochem. Handlex. — *W. Pauli* und *M. Schön*, diese Zeitschr. **153**, 253, 1924. — *Paul Pfeiffer*, Organische Molekülverbindungen, 1922. — *L. Pincussohn*, Abderhaldens Biochem. Handlex. — *Porges* und *Neubauer*, diese Zeitschr. **7**, 152, 1908. — *Poulsson*, Lehrb. d. Pharm., 7. Aufl., 1925. — *Schade*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. — *Scheibler*, Glykokoll. In Abderhaldens Biochem. Handlex. — *Schoeller* und *Schrauth*, Med. Klin. **8**, 1200, 1912. — *Schoeller*, Naturw. **10**, 1071, 1922. — *Seitz*, Klin. Wochenschr. **7**, 1234, 1928. — *Spiro*, diese Zeitschr. **127**, 299, 1922. — *Starkenstein*, Klin. Wochenschr. **7**, 217 und 267, 1928. — *Telecky*, Bleivergiftung. Im Handb. soz. Hyg. u. Gesundheitsfürsorge, 1926. — *Treadwell*, Kurzes Lehrbuch der analytischen Chemie, 1927. — *R. Weinland*, Einführung in die Chemie der Komplexverbindungen, 1919.